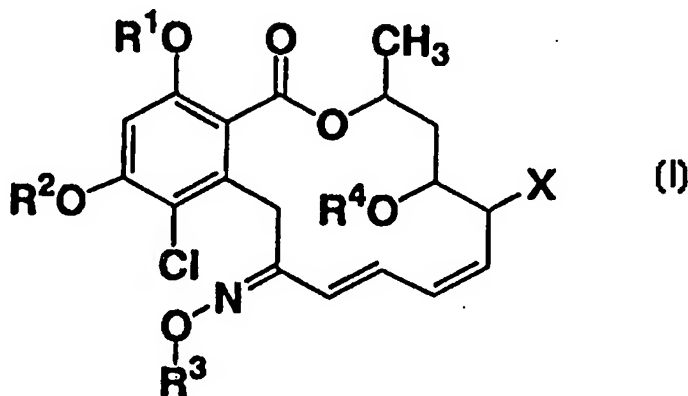
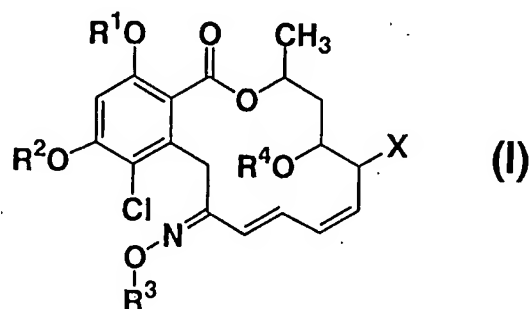




(51) 国際特許分類6 C07D 313/00, 493/04, C07F 7/10, A61K 31/365, 31/40, 31/44, 31/445, 31/505, 31/535, 31/54, 31/55, 31/695	A1	(11) 国際公開番号 WO98/18780 (43) 国際公開日 1998年5月7日(07.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03874 (22) 国際出願日 1997年10月24日(24.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/284439 1996年10月25日(25.10.96) JP 特願平9/3578 1997年1月13日(13.01.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 井野洋二(INO, Yoji)[JP/JP] 塩津行正(SHIOTSU, Yukimasa)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1179 Shizuoka, (JP) 網城宣善(AMISHIRO, Nobuyoshi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩991-3 Shizuoka, (JP) 宮田真由美(MIYATA, Mayumi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里372-1 Shizuoka, (JP) 村形 力(MURAKATA, Chikara)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町上土狩343-4 Shizuoka, (JP)	小川はる美(OGAWA, Harumi)[JP/JP] 〒194 東京都町田市中町3-9-11 Tokyo, (JP) 秋山忠和(AKIYAMA, Tadakazu)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩206-1 Shizuoka, (JP) 秋永士朗(AKINAGA, Shiro)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1134-6 Shizuoka, (JP) 曾我史朗(SOGA, Shiroh)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: RADICICOL DERIVATIVES (54)発明の名称 ラディシコール誘導体 (57) Abstract Radicicol derivatives having an antityrosine kinase activity and represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R ¹ and R ² are the same or different and each represents hydrogen, alkanoyl, alkenoyl, tert-butylidiphenylsilyl, or tert-butylidimethylsilyl; R ³ represents Y- R ⁵ {where Y represents optionally substituted alkylene, R ⁵ represents CONR ⁶ R ⁷ (where R ⁶ represents hydrogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted higher alkyl, etc. and R ⁷ represents hydroxy, substituted lower alkyl, etc.), CO ₂ R ¹² (where R ¹² represents substituted lower alkyl, optionally substituted higher alkyl, etc.), etc.}; X represents halogeno or is bonded to R ⁴ to represent a single bond; and R ⁴ is bonded to X to represent a single bond or represents hydrogen alkanoyl, etc.		



抗チロシンキナーゼ活性を有する一般式 (I)



[式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、または tert-ブチルジメチルシリルを表し、 R^3 は $Y-R^5$ (式中、 Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R^5 は $CONR^6R^7$ (式中、 R^6 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル等を表し、 R^7 はヒドロキシ、置換の低級アルキル等を表す。)、 CO_2R^{12} (式中、 R^{12} は置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル等を表す。) 等を表す。)] 等を表し、 X はハロゲンまたは R^4 と一体となって単結合を表し、 R^4 は X と一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイル等を表す。] で表されるラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ガナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CV	キープスコ	LC	セントルシア	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LS	レソト	SK	スロバキア		
ES	スペイン			SL	シエラ・レオネ		

明 細 書

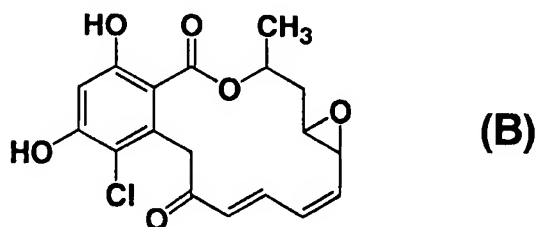
ラディシコール誘導体

技 術 分 野

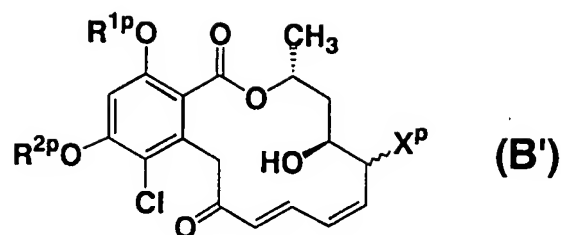
本発明は、チロシンキナーゼ阻害活性を示し、抗腫瘍、または免疫抑制作用を有する新規なラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

背 景 技 術

式 (B) で示され、微生物の代謝産物であるラディシコールは、抗真菌作用、抗癌作用〔ネイチャー (Nature)、171 巻、344 ページ (1953 年) ; ネオプラズマ (Neoplasma)、24 巻、21 ページ (1977 年)〕、免疫抑制作用 (特開平 6-298764 号公報) または ras や mos 癌化細胞の形態正常化作用〔オンコジーン (Oncogene)、11 巻、161 ページ (1995 年)〕を有することが知られている。

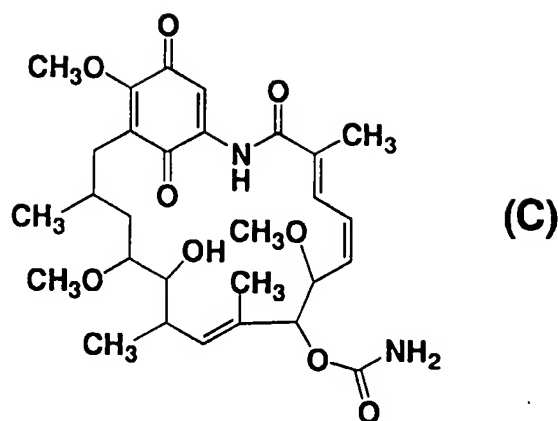


また、フェノール性水酸基が種々のアシル基で修飾されたラディシコール誘導体が、抗腫瘍作用を有することが知られている (特開平 4-226991 号公報)。さらに、フェノール性水酸基がアシル基またはアルキル基で修飾されたラディシコール誘導体が、血管新生阻害作用 (特開平 6-279279 号公報) またはインターロイキン-1 産生抑制作用 (特開平 8-40893 号公報) を示すことが開示されている。また、最近になって抗腫瘍作用および免疫抑制作用を示すラディシコール誘導体のジエノンのオキシム誘導体が公開され (W096/33989 : 平成 8 年 10 月 31 日公開)、式 (B') で表される抗腫瘍ラディシコール誘導体が公開された (特開平 9-202781 号公報 : 平成 9 年 8 月 5 日公開)。



(式中、 R^{1P} および R^{2P} は水素原子またはアシル基を表し、 X^P はハロゲン基、ヒドロキシ基、または低級アルコキシ基を示す。)

また、式(C)で示されるアンサマイシン系抗生物質ゲルダナマイシン〔ザ・ジャーナル・オブ・アンティバイオティクス (The Journal of Antibiotics)、23巻、442ページ(1970年)〕がチロシンキナーゼ阻害活性及び抗腫瘍作用〔例えば、キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、52巻、1721ページ(1992年)、キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、54巻、2724ページ(1994年)〕を有することが知られている。これらの作用は、ゲルダナマイシンが分子シャペロンであるHsp(熱ショック/ストレス蛋白質)90へ結合することにより、Hsp90と複合体を形成することによって機能を発現するSrc、ErbB-2、Lck等のチロシンキナーゼ及びセリン/スレオニンキナーゼRaf-1の活性化を阻害〔例えば、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、91巻、8324ページ(1994年)、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、270巻、24585ページ(1995年)〕することによって発現されると示されている。従って、Hsp90へ作用する薬剤もチロシンキナーゼ阻害剤に含まれ、抗腫瘍剤を始めとして、骨粗鬆症、免疫性疾患等の各種疾病の予防や治療に有用である。



チロシンキナーゼは、ATP をリン酸供与体として、そのγ-リン酸基を基質タンパク質の特定のチロシン残基の水酸基に転移することを触媒する酵素であり、細胞内情報伝達における制御機構において重要な役割を担っている。各種チロシンキナーゼファミリーが知られており、大腸癌においては Src、乳癌や胃癌においては ErbB-2、また白血病においては Abl 等の各チロシンキナーゼ活性の上昇が知られている。チロシンキナーゼ活性の無秩序な上昇は細胞の分化や増殖に異常をきたす。従って、チロシンキナーゼの特異的な阻害剤は、抗腫瘍剤を始めとして、各種疾病の予防や治療に有用である。

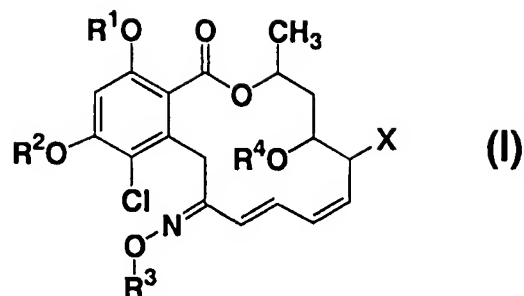
Lck は T リンパ球が抗原刺激により活性化された時に連動して活性化されるチロシンキナーゼであり、本酵素の阻害剤は免疫抑制剤として有用である。また、破骨細胞においては Src が骨吸収に関与することが知られており、本チロシンキナーゼの阻害剤は骨吸収抑制剤として骨粗鬆症治療薬として有用である。さらに、種々の増殖因子の受容体型チロシンキナーゼである EGF-R（上皮細胞因子受容体：epidermal growth factor receptor）、FGF-R（繊維芽細胞増殖因子受容体：fibroblast growth factor receptor）、PDGF-R（血小板由来増殖因子：platelet-derived growth factor receptor）等の阻害剤は、固形癌増殖阻害剤、血管新生阻害剤、血管平滑筋増殖抑制剤等として有用である。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、チロシンキナーゼ阻害活性を示し、抗腫瘍または免疫抑制作用を有する新規なラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供

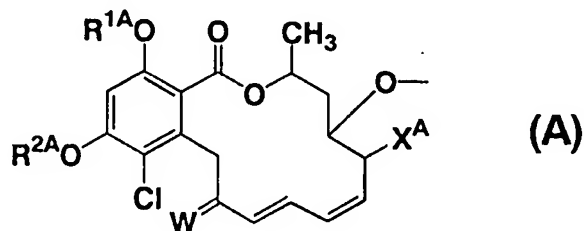
することにある。

本発明は、一般式 (I)



[式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、またはtert-ブチルジメチルシリルを表し、 R^3 は $Y-R^5$ 〔式中、 Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R^5 は $CONR^6R^7$ 〔式中、 R^6 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR^8R^9 〔式中、 R^8 及び R^9 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環と結合したカルボニル、または置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す。〕を表すか、 R^7 と一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^7 は R^6 と一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表すか、ヒドロキシ、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または $NR^{10}R^{11}$ 〔式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ前記の R^8 及び R^9 と同義である。〕

を表す。〕、 CO_2R^{12} （式中、 R^{12} は置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。）、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシリル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキサニルを表す。）、 COR^{13} 〔式中、 R^{13} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルキコキシ、または $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ （式中、 R^{14} 及び R^{15} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のピリジルを表すか、 R^{14} 及び R^{15} が一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表す。）を表す。〕、または置換もしくは非置換のアリールを表し、Xはハロゲンまたは R^4 と一体となって単結合を表し、 R^4 はXと一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイル、アルケノイル、または $-\text{SO}-\text{Z}$ （式中、Zは式（A）



〔式中、 R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ前記の R^1 及び R^2 と同義であり、 X^A はハロゲンを表し、WはOまたは $\text{N}-\text{O}-\text{R}^{3A}$ （式中、 R^{3A} は前記の R^3 と同義である。）を表す。〕を表す。〕で表されるラディシコール誘導体または

その薬理的に許容される塩を提供することができる。

以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物についても同様である。

（1）各基の説明

化合物（I）の各基の定義において、特に断らない限り、低級とは炭素数 1 ～ 8 まで、高級とは炭素数 9 ～ 30 までを表す。

アルカノイルとしては、炭素数 1 ～ 30 の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、カプロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、及びステアロイル等が包含される。アルケノイルとしては、炭素数 3 ～ 30 の直鎖または分岐状の、例えばアクリロイル、メタクルロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、パルミトレオイル、リノレオイル、及びリノレノイル等が包含される。低級アルキル及び低級アルコキシのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、及びイソオクチル等が包含され、さらにその炭素原子の一つがケイ素原子に置き換えられていてもよい。高級アルキルとしては、直鎖または分岐状の、例えばデカニル、ドデシル、及びヘキサデシル等が包含される。アルケニルとしては、炭素数 2 ～ 30 の直鎖または分岐状の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル、1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、ドデセニル、及びヘキサデセニル等が包含される。低級シクロアルキルとしては、炭素数 3 ～ 8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチル等が包含される。アリールとしては、例えばフェニル、及びナフチル等が包含され、アロイル及びアリールカルバモイルにおけるアリール部分はこれと同義である。複素環基としては、脂環式複素環基、芳香族複素環基等が含まれ、例えばピリドニル、ピロリドニル、ウラシル、ジオキソラニル、ピロリル、テトラゾリル、ピロリジニル、チエニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピリジル、ホモピベ

ラジニル、ピラゾリル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、フリル、ペリジル、キノリル、フタラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、及びピリミジニル等が包含される。複素環と結合したカルボニルにおける複素環基部分は上記と同義であり、カルボニルまで併せた基名としては、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、及びイソニコチノイル等が挙げられる。 R^6 及び R^7 が一体となってNをはさんで形成する複素環基、及び R^{14} 及び R^{15} が一体となってNをはさんで形成する複素環基としては（該複素環基には、さらにO、S、または他のNが含まれてもよい。）、例えばピロリジル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジノ、ホモピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、インドリル、及びイソインドリル等が包含される。アルキレンとしては、前記の低級アルキル及び高級アルキルのアルキル部分における基から水素原子を一つ除いた基が包含される。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、及びよう素の各原子が包含される。

(2) 各基の置換基の説明

置換低級アルキル、置換高級アルキル、置換アルケニル、置換低級アルコキシ、及び置換アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、環状イミド（但し、イミドN原子に結合している水素を除いてできる基を表す。）、 $CONR^{16}R^{17}$ 〔式中、 R^{16} 及び R^{17} は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級シクロアルキル、高級アルキル、アルケニル、低級アルコキシ、アリール、複素環基、または $NR^{18}R^{19}$ （式中、 R^{18} 及び R^{19} は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、低級アルカノイル、アロイル、複素環と結合したカルボニル、またはアリールカルバモ

イルを表す。)を表す。)、 CO_2R^{20} (式中、 R^{20} は水素、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。)、または $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ (式中、 n は1から10の整数を表す。)が包含される。

置換アルキレンにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシリル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、置換もしくは非置換のジオキサニル、環状イミド (但し、イミドN原子に結合している水素を除いてできる基を表す。)、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ (式中、 R^{16} 及び R^{17} は前記と同義である。)、または CO_2R^{20} (式中、 R^{20} は前記と同義である。)が包含される。

置換低級シクロアルキル、置換アリール、置換複素環基、置換アロイル、置換複素環と結合したカルボニル、置換アリールカルバモイル、置換ピリジル、置換ピリドニル、置換ピロリドニル、置換ウラシリル、置換ピペリジル、置換ピペリジノ、置換ピロリジニル、置換モルホリノ、置換モルホリニル、置換ピペラジノ、置換ピペラジニル、置換チオモルホリノ、置換ジオキサニル、及びNをはさんで形成する置換複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは複素環置換低級アルキル (但し本複素環は低級アルキル置換されてもよい。)、高級アルキル、アルケニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニ

ルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、アリール、複素環基、環状イミド（但し、イミドN原子に結合している水素を除いてできる基を表す。）、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ （式中、 R^{16} 及び R^{17} は前記と同義である。）、 CO_2R^{20} （式中、 R^{20} は前記と同義である。）、または $\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ （式中、 R^{21} 及び R^{22} は同一または異なって、水素または低級アルキルを表す。）が包含される。ここで低級アルキル、高級アルキル、アルケニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アリール、アロイル、アリールカルバモイル、複素環基、及び複素環が結合したカルボニルはそれぞれ前記と同義である。モノもしくはジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、及び低級アルコキシ低級アルコキシにおける低級アルキルは前記と同義である。低級アルケニルオキシカルボニルアミノにおける低級アルケニルは前記アルケニルにおける炭素数2～8までの、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル、1,3-ペンタジエニル、及び1,3-ヘキサジエニル等が包含される。低級シクロアルケニルとしては、炭素数4～8の、例えば2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、及び1,3-シクロペンタジエニル等が包含される。低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、及びモノもしくはジ低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルは、前記アルカノイルにおける炭素数1～8の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、及びカプロイル等が包含される。環状イミドとしては、例えばフタルイミド、スクシンイミド、及びグルタルイミド等が包含される。

化合物（I）において、Xがハロゲンである化合物が好ましく、またXが R^4 と一体となって単結合である化合物が好ましい。Xが R^4 と一体となって単結合である化合物の中では、 R^1 および R^2 が水素である化合物が好ましい例であり、中でも R^3 （但し、 R^3 は前記と同義である。）が $\text{Y}-\text{R}^5$ （但し、 R^5 は前記と同義である。）である化合物が好ましい。最も好ましくは、Xが R^4 と一体となって単結合である化合物の中で、 R^1 および R^2 が水素であり、 R^3 が $\text{Y}-\text{R}^5$ （ R^5 は前記と同義である。）であり、 R^5 が置換もしくは非置換のアリール基

等である化合物をあげることができ、その中でもとりわけR⁵がピロリドニル基である化合物が好ましい。

化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、及びアミノ酸付加塩等が挙げられ、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、及びリン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、及び乳酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、及び亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、及びテトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、及びピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、及びリジン等の付加塩が挙げられる。

本発明における化合物は、通常ラディシコールを出発化合物として製造されるが、化合物（I）の中には種々の立体異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

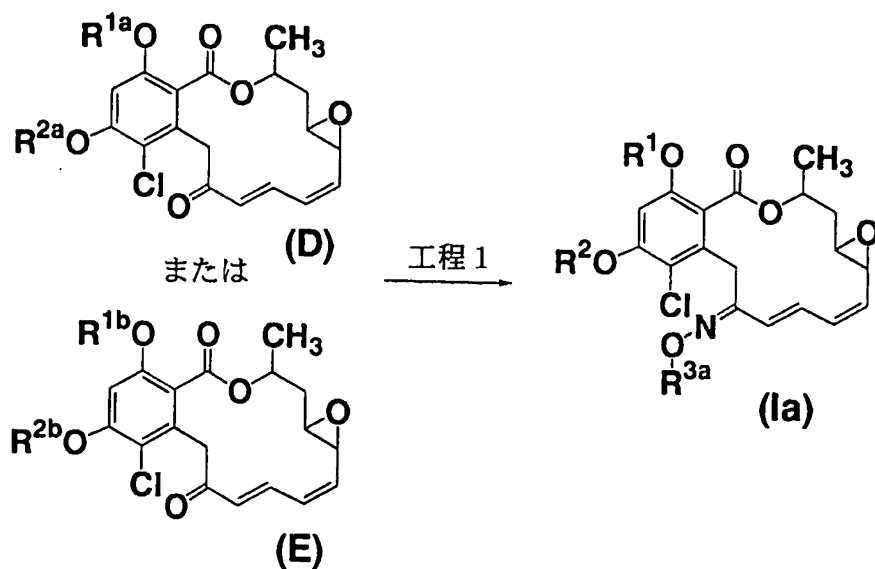
化合物（I）の製造工程は主として、オキシム化（製造法1）、アシル／カルバモイル／アルコキシカルボニル化（製造法2）、アルキル化（製造法3）、アミド／エステル化（製造法4）、脱シリル化（製造法5）、ハロヒドリン化（製造法6）、シリル化（製造法7）及びアシル化（製造法8）の各反応工程よりなり、目的物にあわせて各反応工程を組み合わせることで製造することができる。

なお、下記に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W.

Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) 参照] を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えてもよい。

製造法 1

ラディシコールもしくはラディシコールより公知の方法（特開平 4-226991 号公報）で得られる化合物（D）、またはラディシコールもしくはラディシコールのフェノール性水酸基の一つがアルカノイルまたはアルケノイル置換されたラディシコールより公知の方法〔例えば、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（Journal of the American Chemical Society）、94 巻、6190 ページ（1972 年）〕に準じて得られる化合物（E）のジエノンのカルボニルをオキシム化した化合物（I a）は次の反応工程に従い得ることができる。



〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は、前記の R^1 及び R^2 から *tert*-ブチルジメチルシリル及び *tert*-ブチルジフェニルシリルを除いた基であり、 R^{1b} 及び R^{2b} は、前記の R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つが *tert*-ブチルジメチルシリルまたは *tert*-ブチルジフェニルシリルで置換されたものであり、 R^{3a} は、前記の R^3 からCO

R^{13} (式中、 R^{13} は、前記と同義である。)を除いた基であり、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。]

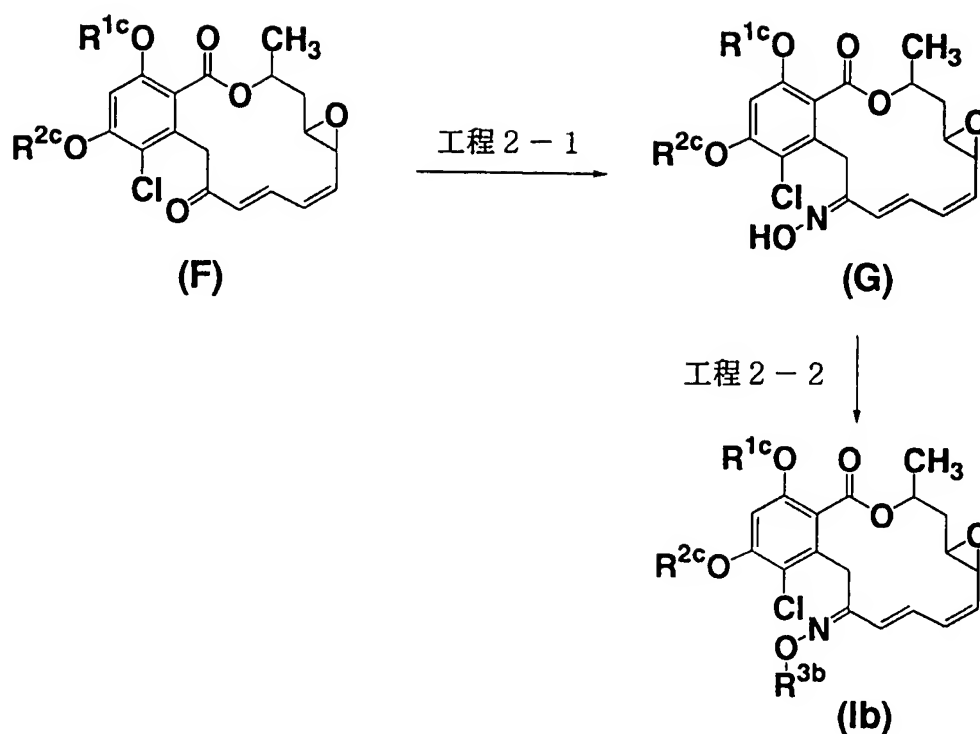
工程 1

化合物 (I a) は、化合物 (D) または化合物 (E) を、酸存在下または非存在下、次式、 H_2N-O-R^{3a} (I I) (式中、 R^{3a} は前記と同義である。)で示される化合物 (I I) またはその酸付加塩と反応させることにより得ることができる。

反応溶媒としてはピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル等が、単独もしくは混合して用いられ、好適にはピリジンが用いられる。酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が用いられ、好ましくは化合物 (D) または化合物 (E) に対して 0.1 ~ 10 当量用いられる。化合物 (I I) の酸付加塩を用いる場合には、化合物 (I I) の酸付加塩に対して 1 当量以上の塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩の存在下でも反応を行うことができ、好適にはピリジンを溶媒を兼ねて用いる。化合物 (I I) またはその酸付加塩は、化合物 (D) または化合物 (E) に対して 1 当量以上、好ましくは 1 ~ 5 当量用いられる。反応は、通常 -20 ~ 100℃、好ましくは 20 ~ 60℃で行われ、1 ~ 80 時間で終了する。

製造法 2

化合物 (I b) は、化合物 (F) をオキシム化合物 (G) とした後、ヒドロキシ基をアシル化、カルバモイル化、またはアルコキシカルボニル化する工程によって得ることができる。



〔式中、 R^{1c} 及び R^{2c} は同一または異なって、アルカノイル、アルケノイル、*tert*-ブチルジメチルシリルまたは *tert*-ブチルジフェニルシリルであり、 R^{3b} は $CO R^{13}$ （式中、 R^{13} は前記と同義である。）である。〕

工程 2-1

化合物 (G) は、化合物 (F) をヒドロキシシルアミンまたはその酸付加塩と前記工程 1 の方法に準じて反応させることにより得ることができる。

工程 2-2

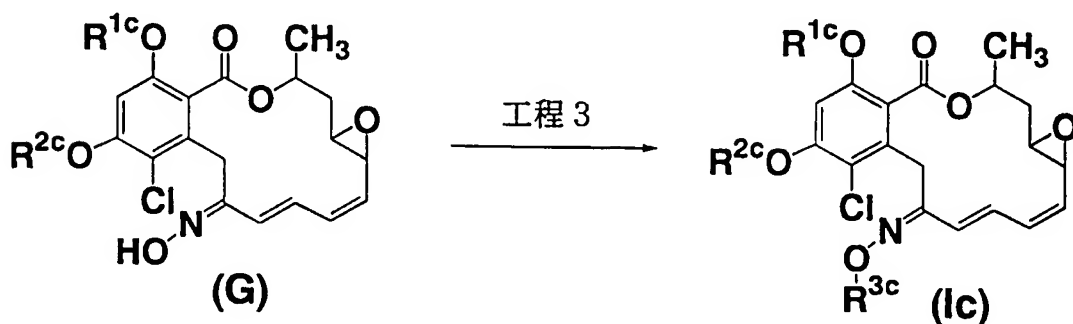
化合物 (Ib) は、化合物 (G) を塩基の存在下、次式、 $R^{13}COCl$ (III)（式中、 R^{13} は前記と同義である。）で示される化合物 (III)、または次式、 $R^{23}NCO$ (IV)（式中、 R^{23} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のピリジルである。）で示される化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

反応溶媒としてはジクロロメタン、エーテル、THF、DMF等が、単独もし

くは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、化合物 (I I I) または化合物 (I V) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1 ~ 10 当量用いられる。化合物 (I I I) または化合物 (I V) は、化合物 (G) に対して 1 当量以上、好ましくは 1 ~ 5 当量用いられる。反応は、通常 -80 ~ 100℃、好ましくは化合物 (I I I) を用いた場合には -80 ~ 0℃ で、化合物 (I V) を用いた場合には 0 ~ 80℃ で行われ、それぞれ 10 分 ~ 48 時間で終了する。

製造法 3

前記の化合物 (G) のヒドロキシ基を、アルキル化する工程によって化合物 (I c) を得ることができる。



〔式中、 R^{3c} は $Y-R^5$ (式中、 Y 及び R^5 は前記と同義である。) であり、 R^{1c} 及び R^{2c} は前記と同義である。〕

工程 3

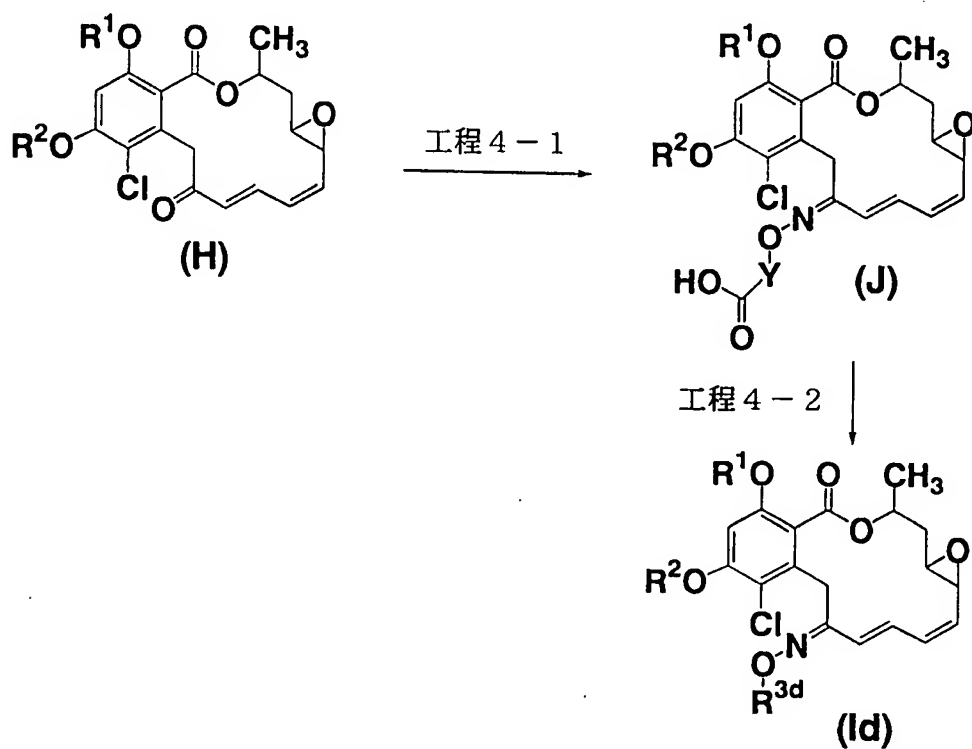
化合物 (I c) は、化合物 (G) を縮合剤の存在下、次式、 HOR^{24} (V) (式中、 R^{24} は前記の R^{3c} と同義である。) で示される化合物 (V) と反応させることにより得ることができる。

反応溶媒としてはトルエン、THF、ジクロロメタン等が、単独もしくは混合して用いられる。縮合剤としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等の 3 価のリン化合物及びアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等のアゾ化合物が混合して用いられる。化合物

(V) 及び縮合剤は、化合物 (G) に対してそれぞれ 1 当量以上、好ましくは 1 ～ 5 当量用いられる。反応は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われ、5 分～48 時間で終了する。

製造法 4

化合物 (H) をカルボキシル基の導入されたオキシム化合物 (J) とした後、カルボキシル基をアミド化またはエステル化する工程によって化合物 (Id) を得ることができる。



{式中、 R^{3d} は $Y-R^{5a}$ 〔式中、 R^{5a} は CONR^6R^7 （式中、 R^6 及び R^7 は前記と同義である。）または CO_2R^{12} （式中、 R^{12} は前記と同義である。）であり、 Y 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。〕}

工程 4-1

化合物 (J) は、化合物 (H) を次式、 $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{Y}-\text{CO}_2\text{H}$ (VI)

(式中、Yは前記と同義である。)で示される化合物(VI)またはその酸付加塩と前記工程1の方法に準じて反応させることにより得ることができる。

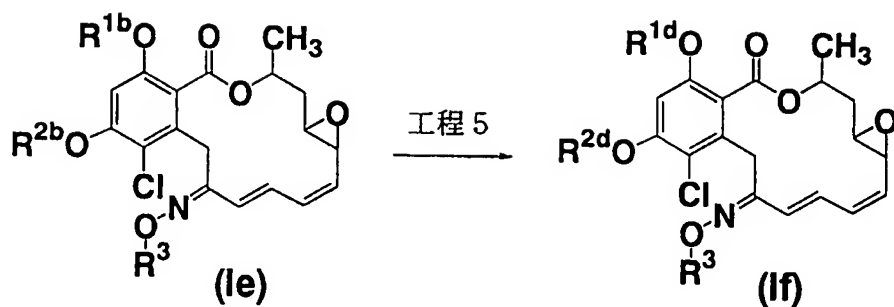
工程4-2

化合物(Id)は、化合物(J)を縮合剤の存在下、次式、 HNR^6R^7 (VII) (式中、 R^6 及び R^7 は前記と同義である。)で示される化合物(VII)あるいはその酸付加塩、または次式、 HOR^{12} (VIII) (式中、 R^{12} は前記と同義である。)で示される化合物(VIII)と反応させることにより得ることができる。

縮合剤としては1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が用いられる。さらに、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HONSu)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)等の添加剤を化合物(J)に対して0.1~5当量加え、反応を促進することもできる。反応溶媒としてはジクロロメタン、エーテル、THF、DMF等が、単独もしくは混合して用いられる。化合物(VII)の酸付加塩を用いる場合には、化合物(VII)の酸付加塩に対して1当量以上、好ましくは1~10当量の塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類の存在下反応を行うこともでき、好適にはトリエチルアミンが用いられる。化合物(VII)あるいはその酸付加塩、または化合物(VIII)及び縮合剤は、化合物(J)に対してそれぞれ1当量以上、好ましくは1~5当量用いられる。反応は、通常-20~80℃、好ましくは0~40℃で行われ、10分~48時間で終了する。

製造法5

化合物(I)の R^1 または R^2 の少なくとも一つがtert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル置換された化合物(Ie)を脱シリル化することによって化合物(I f)を得ることができる。



(式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 及び R^3 は前記と同義であり、 R^{1d} 及び R^{2d} は前記の R^{1b} 及び R^{2b} における *tert*-ブチルジメチルシリルまたは *tert*-ブチルジフェニルシリルの少なくとも一つが水素で置換されたものである。)

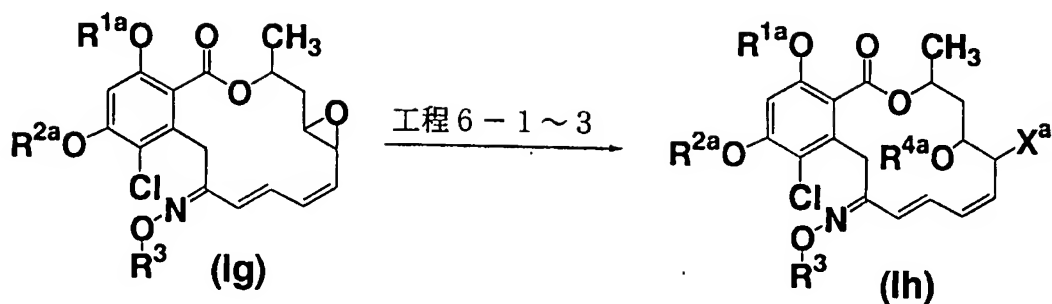
工程 5

化合物 (If) は、化合物 (Ie) を脱シリル化剤と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、水、メタノール等が、単独もしくは混合して用いられる。脱シリル化剤としては、テトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF)、フッ化ナトリウム、フッ化水素酸等が用いられる。酢酸、塩酸等の酸を添加することによってpHを上昇させて行ってもよい。脱シリル化剤は化合物 (Ie) に対して0.1当量以上、好ましくは1~10当量用いられる。反応は、通常-20~50℃で行われ、5分~24時間で終了する。

製造法 6

化合物 (Ig) のエポキシドをハロヒドリン等を開環することによって化合物 (Ih) を得ることができる。



〔式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 及び R^3 は前記と同義であり、 X^a はハロゲンであり、 R^{4a} は水素、ホルミルまたは $-SO-Z$ （式中、 Z は前記と同義である。）である。〕

工程 6-1

化合物（Ih）のうち、 R^{4a} が水素である化合物は、化合物（Ig）を塩化水素、臭化水素等の酸と、または四塩化チタン等のルイス酸と反応させることにより得ることができる。

溶媒としてはジオキサン、THF、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、アセトニトリル、メタノール、酢酸エチル等が、単独もしくは混合して用いられる。酸またはルイス酸は、化合物（Ig）に対して1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常 $-20 \sim 40^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で行われ、10分～48時間で終了する。

工程 6-2

化合物（Ih）のうち、 R^{4a} がホルミルである化合物は、化合物（Ig）をDMF中、オキシ塩化リンまたはオキシ臭化リンと反応させることにより得ることができる。オキシ塩化リンまたはオキシ臭化リンは、化合物（Ig）に対して1当量以上、好ましくは2～5当量用いられる。反応は、通常 $-10 \sim 40^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で行われ、1～48時間で終了する。

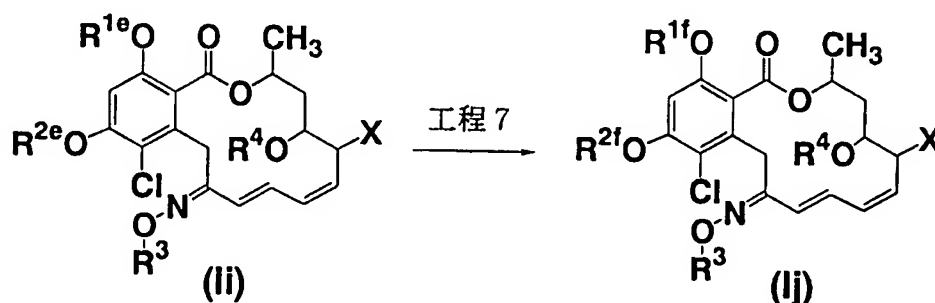
工程 6-3

化合物（Ih）のうち、 R^{4a} が $-SO-Z$ （式中、 Z は前記と同義である）である二量体化合物は、化合物（Ig）を塩化チオニルまたは臭化チオニルと反

応させることにより得ることができる。溶媒としてはDMF、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル等が、単独もしくは混合して用いられる。塩化チオニルまたは臭化チオニルは、化合物（I g）に対して1当量以上、好ましくは2～10当量用いられる。反応は、通常－10～40℃、好ましくは0～40℃で行われ、1～48時間で終了する。

製造法 7

化合物（I）のR¹またはR²の少なくとも一つがtert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル置換された化合物（I j）は化合物（I i）から次の工程によって得ることができる。



（式中、R³、R⁴及びXは前記と同義であり、R^{1e}及びR^{2e}はともに水素であるか一方が水素で他方がアルカノイルまたはアルケノイルであり、R^{1f}及びR^{2f}は前記のR^{1e}及びR^{2e}における水素の少なくとも一つがtert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリルで置換されたものである。）

工程 7

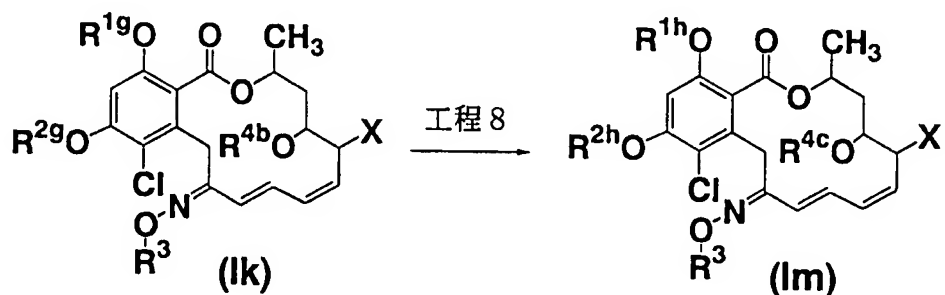
化合物（I j）は、化合物（I i）を塩基存在下に、tert-ブチル（クロロ）ジメチルシランまたはtert-ブチルクロロジフェニルシランと反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、THF、アセトン、DMF、アセトニトリル等が、単独もしくは混合して用いられる。塩基としては、ピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の

アミン類が用いられる。tert-ブチル（クロロ）ジメチルシランまたは tert-ブチルクロロジフェニルシランは通常、化合物（I i）に対して1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。塩基は通常、tert-ブチル（クロロ）ジメチルシランまたは tert-ブチルクロロジフェニルシランに対して1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は、通常－20～50℃、好ましくは10～40℃で行われ、10分～24時間で終了する。

製造法 8

化合物（I）のR¹、R²及びR⁴における水素の少なくとも一つがアルカノイルまたはアルケノイル置換された化合物（I m）は次の化合物（I k）をアシル化することによって得ることができる。



（式中、R³及びXは前記と同義であり、R^{1g}、R^{2g}及びR^{4b}は少なくとも一つが水素であり、R^{1h}、R^{2h}及びR^{4c}は前記のR^{1g}、R^{2g}及びR^{4b}における水素の少なくとも一つがアルカノイルまたはアルケノイルで置換されたものである。）

工程 8

化合物（I m）は、化合物（I k）を1当量以上、好ましくは1～100当量の酸ハロゲン化物、酸無水物または目的のアルカノイルまたはアルケノイルを有する混合酸無水物等と塩基存在下に反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、DMF、DMSO、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が、単独もしくは混合して用いられる。水酸基の保護基の導入、脱離を適宜行

うことにより、任意の水酸基を修飾することができるが、複数の水酸基を同時に修飾することも可能である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等が、化合物(I k)に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。また、ピリジン等の塩基を溶媒を兼ねて用いることも可能である。さらに、DMAP等を化合物(I k)に対して0.1~4当量加え、反応を促進することもできる。反応は、通常-20~50℃で行われ、5分~24時間で終了する。

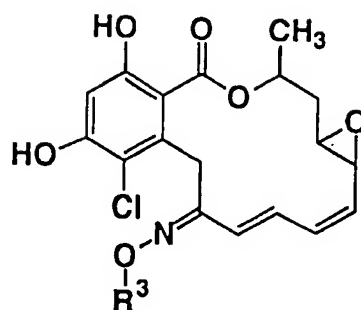
化合物(I)の製造において、R¹、R²、R³、R⁴またはXの官能基の変換は、上記工程以外にも公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R・C・ラロック(Larock)著、(1989年)]によっても行うことができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られる時はそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる時は適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

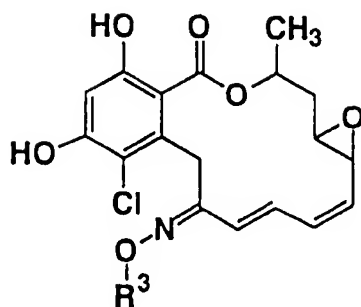
また、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1表 (1) 化合物 (1) の具体例



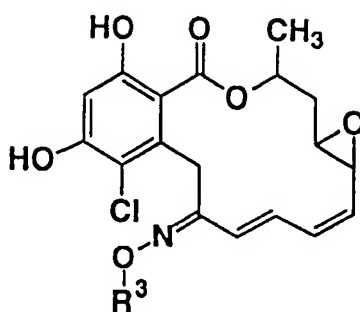
化合物	R ³	化合物	R ³
1	CH ₂ CON \square	9	CH ₂ CONHNH ₂
2	CH ₂ CON \square	10	CH ₂ CONHNHCONHC ₆ H ₅
3	CH ₂ CON \square	11	CH ₂ CON \square
4	CH ₂ CON \square NCH ₃	12	CH ₂ CON \square -CH ₃
5	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	13	CH ₂ CON \square -OH
6	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	14	CH ₂ CON \square -N \square
7	CH ₂ CON[(CH ₂) ₂ OH] ₂	15	CH ₂ CON \square -C(=O)NH ₂
8	CH ₂ CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃	16	CH ₂ CONH(CH ₂) ₉ CH ₃

第1表(2) 化合物(1)の具体例



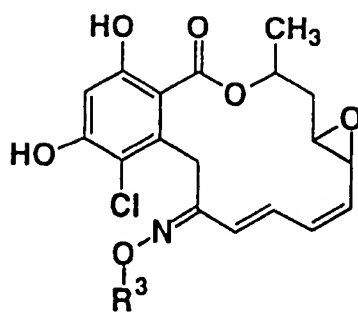
化合物	R ³	化合物	R ³
17	<chem>CH2CONHCCCCl</chem>	25	<chem>CH2CONHCCN1CCCCC1</chem> (minor)
18	<chem>CH2CONHCCOCC</chem>	26	<chem>CH2CONHCCN1CCCC1=O</chem>
19	<chem>CH2CONHCC=C</chem>	27	<chem>CH2CONHCC1CCCC1</chem>
20	<chem>CH2CONHCC1CCCCC1</chem>	28	<chem>CH2CONHC6H5</chem>
21	<chem>CH2CONHCC1=CC(OC)=C(OC)C=C1</chem>	29	<chem>CH2CONHCC1=CC=C(C(C)C)C=C1</chem>
22	<chem>CH2CONHCC1=CC=CC=C1N</chem>	30	<chem>CH2CONHCC1=CC=C(OC)C=C1</chem>
23	<chem>CH2CONHCCN1C=CC=C1</chem>	31	<chem>CH2CONHCC1=CC=C(N(C)C)C=C1</chem>
24	<chem>CH2CONHCCN1CCCCC1</chem> (major)	32	<chem>CH2CONHCC1=CC=CC=C1N</chem>

第1表(3) 化合物(1)の具体例



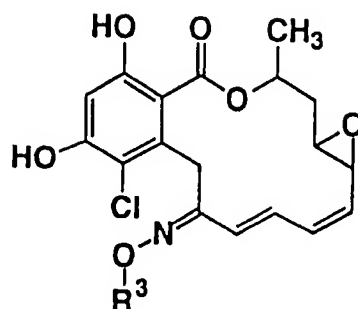
化合物	R ³	化合物	R ³
33	CH ₂ CONHN(CH ₃) ₂	41	CH ₂ CO ₂ (CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₃
34	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH NH ₂	42	CH ₂ CO ₂ (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃
35	CH ₂ CONHNHC ₅ H ₆	43	
36	CH ₂ CONHNH-	44	
37	CH ₂ CONHN-	45	
38	CH ₂ CONHN-	46	
39	(CH ₂) ₇ CON-	47	
40	(CH ₂) ₁₀ CON-	48	

第1表(4) 化合物(1)の具体例



化合物	R ³	化合物	R ³
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	
53		61	
54		62	
55		63	
56		64	

第1表(5) 化合物(1)の具体例



化合物	R ³	化合物	R ³
65		71	
66		72	
67		73	CO ₂ CH ₂ CH ₃
68		74	CONHCH ₃
69		75	COCH ₃
70		76	C ₆ H ₅

次に、化合物（I）の代表的な化合物の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 細胞内チロシンキナーゼ活性阻害試験

SR-3Y1 細胞は牛胎児血清（FCS）10 %を含むダルベッコ変性イーグル培地中（DMEM）で、各試験濃度のラディシコール誘導体を添加し、37℃、5 %炭酸ガス下で15時間培養した。細胞を冷却した溶解用緩衝液〔50 mM トリス（Tris）HCl, pH 7.5, 150 mM 食塩（NaCl）, 1 %トリトン（Triton）X-100, 0.1 %ドデシルスルホン酸ナトリウム（SDS）, 1 %デオキシコール酸ナトリウム（sodiumdeoxycholate）, 2 mM エチレンジアミン四酢酸（EDTA）, 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル（PMSF）, 20 μ M ロイペプチン（leupeptin）, 0.15 unit/ml アプロチニン（aprotinin）, 1 mM オルトバナジン酸ナトリウム（ Na_3VO_4 ）〕で4℃において20分間溶解した後、20000 G で30分間遠心した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各レーンあたり同一蛋白質量になるよう試料を調製した後、SDS-PAGEにより蛋白質の分離を行なった。分離された蛋白質試料は、ニトロセルロース膜に移した後、1次抗体としてマウスのポリクローナルフォスフォチロシン抗体 MX-pTYR（協和メディックス社）を、2次抗体として西洋ワサビペルオキシダーゼ（Horseradish Peroxidase）を結合させたマウス IgG 抗体（BIO-RAD 社）を加え、膜上の蛋白質と反応させた。検出は ECL 試薬（アマーシャム社）を用いて行ない、X線フィルム上に得られたバンドを密度スキャンングすることにより、チロシンリン酸化された蛋白質量を定量した。ラディシコール誘導体のチロシンリン酸化阻害活性は、薬剤を添加しない場合と比較してチロシンリン酸化している蛋白質の割合が半分になるような誘導体の濃度（ IC_{50} ）で示すことができる。

結果を第2表に示す。

第2表 細胞内チロシンキナーゼ活性阻害活性

化合物	IC ₅₀ (μ M)
ラディシコール	0.37
1	0.02
3	0.21
73	0.13

第2表によれば、試験化合物は、ラディシコールと比較して明らかに強い細胞内チロシンキナーゼ活性阻害作用を示し、化合物（I）はチロシンキナーゼの阻害剤として有用である。

試験例2 ラット正常線維芽細胞 3Y1-B 細胞株及びその v-src 癌遺伝子トランスフォームド細胞 SR-3Y1 細胞株に対する増殖阻害試験

96 穴マイクロプレート（ヌンク社製 #167008）中に1ウェルあたり 1000 個の細胞をまきこみ、牛胎児血清（FCS）10 %を含むダルベッコ変性イーグル培地中（DMEM）、5 % 炭酸ガスインキュベーター内で 37 °C、24 時間前培養を行った。その後、10 mM に調製した各試験化合物の DMSO 溶液を培養用の培地で段階的に希釈し、それぞれ各ウェルに 50 μ l ずつ添加した。その後 37 °C でさらに 72 時間 5 %炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了する 5 時間前に終濃度が 1 mg/ml となるように、培養培地中に溶解した 3-（4,5-ジメチルチアゾ-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド〔3-（4,5-dimethylthiazo-2-yl）-2,5-diphenyltetrazolium bromide（シグマ社製）、以後 MTT と略記する。〕をウェルあたり 50 μ l ずつ分注した。培養終了後、DMSO をウェルあたり 150 μ l ずつ分注し、プレートミキサーを用いて激しく攪拌して、MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解した。その後、マイクロプレートリーダー MTP-32（コロナ電機社製）で 550 nm の吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性

は 50 % 増殖阻止濃度 (IC_{50}) で示した。

結果を第 3 表に示す。

第3表 ラット正常線維芽細胞3Y1-B細胞株およびそのv-src
癌遺伝子トランスフォームド細胞SR-3Y1細胞株に対する増殖
阻害活性

化合物	増殖阻害活性 $IC_{50}(\mu M)$	
	3Y1-B	SR-3Y1
ラディシコール	0.780	0.042
1	0.008	<0.004
21	0.032	0.018
27	0.041	0.010
44	0.069	0.012
50	0.120	0.021
53	0.008	<0.004
55	0.009	<0.004
67	0.140	0.018
69	0.008	0.004
72	0.055	0.010
74	0.072	0.027
76	0.110	0.026

第3表によれば、試験化合物は、3Y1-B細胞と比較しSR-3Y1細胞でより強い細胞増殖抑制活性を示し、SR-3Y1細胞に対しラディシコールより強い細胞増殖抑制活性を示した。これらから化合物(I)は抗腫瘍剤として有用である。

試験例3 ノードマウス移植ヒト乳癌MX-1 固形腫瘍に対する抗腫瘍試験

ノードマウス(BALB/c nu/nu mice:日本クレア)で継代したヒト乳癌細胞MX-1腫瘍塊より良好な増殖を示している部分を選び、2mm角のフラグメントを切り出した後、ノードマウス、雄7-9週齢の腹側皮下にトロアカルにて移植した。腫瘍移植後13日目に腫瘍サイズを測定し、良好に増殖している腫瘍体積100-300 mm³ (長径×短径²×1/2の計算式より算出)の腫瘍を選抜後、一群5匹にマウスを任意に群分け後、7.5%クレモホル EL (cremohor EL:シグマ社) / 5%ジメチルアセトアミド (DMA) / 87.5%生理食塩溶液中に溶解した試験化合物をマウスの静脈内に1日1回5日間0.05 ml (100 mg/kg) ずつ連日投与した。試験化合物の抗腫瘍活性は、試験化合物投与後12日目または14日目の、薬剤非投与の対照群の腫瘍体積(C)に対する試験薬剤投与群の腫瘍体積(T)の比(T/C)により表した。

結果を第4表に示す。

第4表 ノードマウス移植ヒト乳癌MX-1固形腫瘍に対する抗腫瘍活性

化合物	T/C (%)	測定日 (試験化合物投与後)
1	3	14
51	33	14
53	46	12
69	4	12

第4表によれば、試験化合物は、優れた抗腫瘍活性を示し、化合物(I)は抗腫瘍剤として有用である。

試験例 4 細胞内 Raf-1 蛋白質量の減少作用及び Erk2 リン酸化阻害活性

活性化型 K-ras 遺伝子導入ラット腎上皮細胞 KNRK 5.2 細胞は牛胎児血清 (FCS) 10 % を含むダルベッコ変性イーグル培地中 (DMEM) で、各試験濃度のラディシコール誘導体を添加し、37℃、5 % 炭酸ガス下で 40 時間培養した。細胞を冷却した溶解用緩衝液 [50 mM ヘペス (HEPES) NaOH, pH7.4, 250 mM 食塩 (NaCl), 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1 % ノニデット P-40 (NP40), 1mM ジチオスレイトール (DTT), 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF), 5 μ g/ml ロイペプチン (leupeptin), 2 mM オルトバナジン酸ナトリウム (Na_3VO_4), 1 mM フッ化ナトリウム (NaF), 10 mM β -グリセロリン酸 (β -glycerophosphate)] で 4℃において 30 分間溶解した後、30000 G で 10 分間遠心した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各レーンあたり同一蛋白質量になるよう試料を調製した後、SDS-PAGE により蛋白質の分離を行なった。分離された蛋白質試料は、ポリビニリデンジフルオライド (PVDF) 膜に移した後、1 次抗体として、抗リン酸化 MAPK 抗体 (anti-phospho MAPK, New England Biolabs 社)、抗 Erk2 抗体 (anti-Erk2, Upstate Biotechnology 社)、抗 Raf-1 抗体 (anti-Raf-1(C-12), Santa cruz biotechnology 社) を加え、膜上の蛋白質と反応させた。その後、2 次抗体として、それぞれの 1 次抗体と反応する西洋ワサビペルオキシダーゼ (Horseradish Peroxidase) 標識 2 次抗体 (抗ウサギ Ig 抗体、または抗マウス Ig 抗体、Amersham 社) を反応させた。検出は ECL 試薬 (Amersham 社) を用いて行ない、X線フィルム上に得られたバンドを密度スキャンすることにより、リン酸化された Erk2 蛋白質量、Erk2 総蛋白質量、Raf-1 蛋白質量をそれぞれ定量した。ラディシコール誘導体の Erk2 リン酸化阻害活性は、リン酸化されている Erk2 蛋白質の割合 (リン酸化された Erk2 蛋白質量 / Erk2 総蛋白質量) を各薬剤濃度のサンプルから得られた結果より算出し、薬剤を添加しない場合と比較してその割合が半分になるような誘導体の濃度 (IC_{50}) で示すことができる。また、Raf-1 蛋白質減少作用に関しては、薬剤処理によって蛋白質量に変化を生じない Erk2 蛋白質量に対する Raf-1 蛋白質の割合 (Raf-1 蛋白質量 / Erk2 総蛋白質量) を各薬剤濃度のサンプルから得られた

結果より算出し、薬剤を添加しない場合と比較してその割合が半分になるような誘導体の濃度（ IC_{50} ）で示すことができる。

結果を第5表に示す。

第5表 細胞内Raf-1蛋白質量の減少作用及びErk2リン酸化阻害活性

化合物	Raf-1蛋白質量	Erk2リン酸化
	減少作用 $IC_{50}(\mu M)$	阻害活性 $IC_{50}(\mu M)$
50	0.34	0.35
53	0.38	0.07
64	0.19	0.11
69	0.12	0.06

第5表によれば、試験化合物は、細胞内Raf-1蛋白質量の減少作用及びErk2リン酸化阻害作用を示した。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点滴剤等が挙げられる。

上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤、または吸収促進剤等を含有していてもよい。

医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロ

キシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、またはグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

上記目的のために用いる投与量及び投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、経口投与もしくは非経口的投与（例えば、注射、点滴、坐剤による直腸投与、皮膚貼付等）により、通常成人1日当たり 0.01～5 mg/kg である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例及び参考例を記す。実施例及び参考例中で用いられている NMR は 270MHz で測定されたものであり、各シグナルの δ 値の後の括弧内に、観測されたプロトン個数、多重度、結合定数（単位、Hz）を順に示す。

なお、以下に記載の構造式、表における TBS、Boc はそれぞれ tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブトキシカルボニルを意味する。

実施例 1

化合物 1

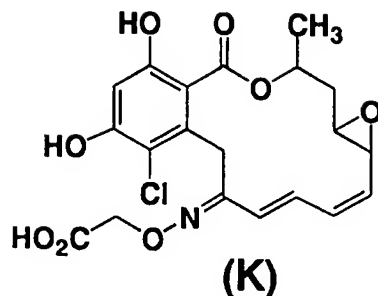
(1-1)

ラディシコール 1.50 g (4.11 mmol) をピリジン 5 ml に溶解し、アミノオキシ酢酸・ヘミ塩酸塩 1.00 g (9.15 mmol) を加え、室温で 20 時間、次いで 60 °C で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=49/1）で精製し、化合物（K）を 692 mg（収率 38 %）得た。得られた化合物（K）は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物（約 3:1）であった。

FAB-MS m/z : 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.27 (1H, dd, 16.1, 11.2Hz), 6.82 (1H, d, 16.1Hz), 6.42 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.2, 10.5Hz), 5.61 (1H, dd, 10.5, 3.4Hz), 5.31 (1H, m), 4.64 (2H, m), 3.91 (1H, d, 16.4Hz), 3.82 (1H, d, 16.4Hz), 3.34 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.42 (1H, m), 1.60 (1H, ddd,

14.4, 9.0, 4.2Hz), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).



(1-2)

化合物 (K) 230 mg (0.525 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、HOBt 121 mg (0.788 mmol)、EDCI 151 mg (0.788 mmol) 及びピペリジン 0.078 ml (0.788 mmol) を加え、室温で 23 時間 40 分間攪拌した。反応液に pH 7 の 0.01 M リン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、化合物 1 を 63.6 mg (収率 24 %) 得た。得られた化合物 1 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物(約 4:1) であった。

FAB-MS m/z: 505 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.27 (1H, dd, 15.8, 10.9Hz), 6.80 (1H, d, 16.3Hz), 6.44 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.9, 10.9Hz), 5.61 (1H, dd, 10.9, 3.5Hz), 5.31 (1H, m), 4.80 (2H, s), 3.93 (1H, d, 15.9Hz), 3.82 (1H, d, 16.3Hz), 3.40 - 3.60 (4H, m), 3.34 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.49 (1H, ddd, 14.4, 3.5, 3.5Hz), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.52 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 2

化合物 2

実施例 1 記載の (1-2) に準じて、化合物 (K) 200 mg (0.457 mmol)、HOBt 77 mg (0.503 mmol)、EDCI 96 mg (0.503 mmol) 及びピロリジン 0.042

ml (0.503 mmol)より、化合物2を109 mg (収率 49 %)得た。得られた化合物2は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物(約 3:1)であった。

FAB-MS m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 10.34 (1H, br s), 10.00 (1H, br s), 7.14 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.74 (1H, d, 15.8Hz), 6.51 (1H, s), 6.23 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.63 (1H, dd, 10.4, 3.5Hz), 5.14 (1H, m), 4.68 (2H, s), 3.80 (1H, d, 15.8Hz), 3.51 (1H, d, 15.2Hz), 3.27 - 3.54 (4H, m), 3.05 (1H, m), 2.44 (1H, m), 1.70 - 1.91 (5H, m), 1.43 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 3

化合物 3

実施例1に記載の(1-2)に準じて、化合物(K) 300 mg (0.685 mmol)、DCC 155 mg (0.753 mmol)、HONSu 87 mg (0.753 mmol)及びモルホリン 0.090 ml (0.753 mmol)より、化合物3を42 mg (収率 12 %)得た。得られた化合物3は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物(約 4:1)であった。

FAB-MS m/z : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.28 (1H, dd, 15.8, 11.4Hz), 6.78 (1H, d, 16.3Hz), 6.42 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.4, 10.4Hz), 5.62 (1H, dd, 10.4, 3.0Hz), 5.30 (1H, m), 4.82 (2H, s), 3.87 (1H, d, 15.8Hz), 3.82 (1H, d, 16.3Hz), 3.57 - 3.71 (8H, m), 3.34 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, 14.4, 4.0, 3.5Hz), 1.94 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 4

化合物 4

実施例1に記載の(1-2)に準じて、化合物(K) 100 mg (0.288 mmol)、DCC 52 mg (0.251 mmol)、HONSu 29 mg (0.251 mmol)及び1-メチルピペラジン 0.028 ml (0.251 mmol)より、化合物4を24 mg (収率 20%)得た。得られた化合物4は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物(約 4:1)であった。

FAB-MS m/z : 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.01 (1H, dd, 15.8, 11.4Hz), 6.69 (1H,

d, 15.8Hz), 6.33 (1H, s), 6.07 (1H, t, 10.9Hz), 5.52 (1H, dd, 10.4, 4.0Hz), 5.20 (1H, m), 4.72 (2H, s), 3.84 (1H, d, 16.3Hz), 3.72 (1H, d, 16.3Hz), 3.41 - 3.55 (4H, m), 3.25 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.28 - 2.41 (5H, m), 2.22 (3H, s), 1.50 (1H, m), 1.42 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 5

化合物 5

実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) 100 mg (0.288 mmol)、DCC 52 mg (0.251 mmol)、HONSu 29 mg (0.251 mmol) 及び N,N-ジエチルエチレンジアミン 0.035 ml (0.251 mmol) より、化合物 5 を 46 mg (収率 37 %) 得た。得られた化合物 5 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 3:1) であった。

FAB-MS m/z: 537 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.30 (1H, dd, 15.8, 11.4Hz), 6.84 (1H, d, 16.3Hz), 6.39 (1H, s), 6.18 (1H, t, 10.9Hz), 5.63 (1H, dd, 10.9, 3.5Hz), 5.30 (1H, m), 3.96 (2H, br), 3.44 - 3.52 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.77 - 2.82 (6H, m), 2.60 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.51 (3H, d, 6.4Hz), 1.07 - 1.19 (6H, m).

実施例 6

化合物 6

実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) 200 mg (0.456 mmol)、EDCI 88 mg (0.457 mmol)、DMAP 56 mg (0.457 mmol) 及び 2-アミノエタノール 25 mg (0.457 mmol) より、化合物 6 を 87 mg (収率 40 %) 得た。得られた化合物 6 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 5:1) であった。

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.30 (1H, dd, 15.8, 11.4Hz), 6.85 (1H, d, 16.3Hz), 6.44 (1H, s), 6.19 (1H, t, 10.9Hz), 5.63 (1H, dd, 10.9, 3.0Hz), 5.31 (1H, m), 4.58 (2H, s), 3.96 (1H, d, 16.3Hz), 3.85 (1H, d, 16.3Hz), 3.54 - 3.70 (2H, m), 3.31 - 3.40 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.43 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 7

化合物 7

実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) 300 mg (0.685 mmol)、EDCI 132 mg (0.685 mmol)、DMAP 84 mg (0.685 mmol) 及び 2,2'-イミノジエタノール塩酸塩 97 mg (0.685 mmol) より、化合物 7 を 45 mg (収率 13 %) 得た。得られた化合物 7 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 5:1) であった。

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.26 (1H, dd, 15.8, 10.9Hz), 6.83 (1H, d, 15.8Hz), 6.42 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.4, 10.4Hz), 5.60 (1H, dd, 10.4, 3.5Hz), 5.29 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.91 (1H, d, 15.8Hz), 3.80 (1H, d, 15.8Hz), 3.71 - 3.90 (4H, m), 3.52 - 3.59 (4H, m), 3.34 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, 14.8, 3.5, 3.5Hz), 1.60 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 8

化合物 8

実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) 200 mg (0.456 mmol)、EDCI 87 mg (0.456 mmol)、DMAP 56 mg (0.457 mmol) 及びグリシンメチルエステル塩酸塩 63 mg (0.502 mmol) より、化合物 8 を 89mg (収率 38%) 得た。得られた化合物 8 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 4:1) であった。

FAB-MS m/z: 509 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.30 (1H, dd, 16.3, 11.9Hz), 6.87 (1H, d, 15.8Hz), 6.44 (1H, s), 6.20 (1H, dd, 10.4, 9.4Hz), 5.63 (1H, dd, 10.4, 4.0Hz), 5.31 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.02 (1H, d, 2.0Hz), 3.96 (1H, d, 15.8Hz), 3.83 (1H, d, 15.8Hz), 3.73 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.03 (1H, m), 2.44 (1H, ddd, 14.3, 3.5, 3.5Hz), 1.65 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 9

化合物 9

化合物 (K) 46 mg (0.150 mmol) をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶解し、HOBt 23 mg (0.200 mmol)、DMAP 2.7 mg (0.022 mmol) 及び EDCI 44mg (0.228 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。生じた沈殿を濾別後、減圧下溶媒を除去した。残渣をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.100 ml (0.720 mmol) 及びヒドラジン水和物 0.050 ml (1.030 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=24/1) で精製し、化合物 9 を 33 mg (収率 48 %) 得た。得られた化合物 9 は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 3:1) であった。

FAB-MS m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.28 (1H, dd, 16.1, 11.3Hz), 6.83 (1H, d, 16.1Hz), 6.43 (1H, s), 6.19 (1H, dd, 11.3, 10.7Hz), 5.62 (1H, dd, 10.7, 3.7Hz), 5.30 (1H, m), 3.94 (1H, d, 16.1Hz), 3.79 (1H, d, 16.1Hz), 3.31 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.43 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.5Hz).

実施例 10

化合物 10

実施例 1 記載の (1-2) に準じて、化合物 (K) 100 mg (0.228 mmol)、EDCI 44 mg (0.228 mmol) 及び 4-フェニルセミカルバジド 35 mg (0.228 mmol) より、化合物 10 を 35 mg (収率 27 %) 得た。得られた化合物 10 は、 $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 5:1) であった。

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.23 - 7.42 (5H, m), 7.02 (1H, t, 7.4Hz), 6.88 (1H, d, 15.8Hz), 6.45 (1H, s), 6.18 (1H, t, 10.9Hz), 5.62 (1H, dd, 10.9, 3.5Hz), 5.31 (1H, m), 4.73 (2H, s), 3.97 (1H, d, 16.3Hz), 3.86 (1H, d, 16.3Hz), 3.36 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, 14.3, 3.5, 3.5Hz), 1.61 (1H, m), 1.51 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 11 ~ 実施例 37

以下、実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) より、化合物 11 ~ 化合物 38 を得た。

実施例 1 1

化合物 1 1

異性体比約 10:1。FAB-MS m/z : 519 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.78 (1H, br), 7.86 (1H, br s), 7.14 (1H, dd, 15.8, 11.6Hz), 6.75 (1H, d, 15.8Hz), 6.60 (1H, s), 6.09 (1H, dd, 11.6, 10.2Hz), 5.60 (1H, dd, 10.6, 3.0Hz), 5.47 (1H, m), 4.85 (1H, d, 13.9Hz), 4.79 (1H, d, 13.9Hz), 4.69 (1H, br), 3.98 (1H, br), 3.37 - 3.56 (4H, m), 3.16 (1H, br), 2.94 (2H, dd, 8.6, 2.6, 2.3Hz), 2.31 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.6Hz), 1.95 (1H, ddd, 15.2, 4.0, 4.0Hz), 1.74 (2H, br), 1.53 (3H, d, 6.9Hz), 1.49 - 1.58 (2H, br), 1.20 - 1.29 (4H, br).

実施例 1 2

化合物 1 2

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 519 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.99 (1H, br), 8.00 (1H, br), 7.16 (1H, m), 6.73 (1H, d, 16.2Hz), 6.59 (1H, s), 6.11 (1H, dd, 10.6, 10.2Hz), 5.62 (1H, br d, 9.6Hz), 5.48 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.67 (1H, d, 12.2Hz), 4.54 (2H, br), 4.00 (1H, br), 3.73 - 3.89 (2H, br), 3.17 (1H, br), 3.04 (1H, m), 2.50 - 2.65 (2H, m), 2.32 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.93 (1H, ddd, 18.8, 4.6, 4.6Hz), 1.58 - 1.70 (2H, m), 1.54 (3H, d, 6.9Hz), 1.04 - 1.19 (2H, m), 0.94 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 1 3

化合物 1 3

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 521 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.16 (1H, m), 6.70 (1H, d, 16.2Hz), 6.57 (1H, s), 6.11 (1H, dd, 10.6, 10.2Hz), 5.63 (1H, br d, 11.2Hz), 5.48 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.63 (1H, br), 3.95 (3H, br), 3.76 (1H, br), 3.19

- 3.47 (3H, m), 2.96 (1H, br), 2.33 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.54 (3H, d, 6.6Hz), 1.20 - 1.28 (4H, m).

実施例 1 4

化合物 1 4

異性体比約 8:1。FAB-MS m/z : 588 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 7.01 (1H, dd, 16.0, 11.0Hz), 6.62 (1H, d, 15.8Hz), 6.34 (1H, s), 6.06 (1H, dd, 11.6, 9.9Hz), 5.46 (1H, br d, 10.6Hz), 5.34 (1H, br), 4.68 (2H, s), 4.55 (1H, d, 17.8Hz), 3.96 (1H, br), 3.20 (1H, br), 2.82 - 2.99 (2H, m), 2.60 (8H, br), 2.25 (1H, br d, 11.6Hz), 1.89 (2H, br), 1.70 - 1.80 (4H, br), 1.61 (4H, br), 1.44 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 1 5

化合物 1 5

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 548 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.13 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.64 (1H, d, 16.2Hz), 6.41 (1H, s), 6.06 (1H, dd, 11.9, 10.2Hz), 5.57 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.37 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.33 - 4.52 (2H, m), 3.91 - 4.01 (2H, m), 3.17 (1H, br), 2.80 - 3.08 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.24 - 2.40 (2H, m), 1.54 - 1.84 (5H, br), 1.47 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 1 6

化合物 1 6

異性体比約 4:1。FAB-MS m/z : 577 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.71 (1H, br), 8.83 (1H, br), 7.23 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.66 (1H, d, 16.2Hz), 6.60 (1H, s), 6.41 (1H, t, 5.8Hz), 6.13 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.67 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.47 (1H, m), 4.66 (1H, br), 4.59 (2H, s), 4.02 (1H, d, 15.2Hz), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.20 (1H, br), 2.95 (1H, m), 2.33 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.54 (3H, d, 6.6Hz), 1.51 (2H, br), 1.21 (14H, br), 0.83 (3H, t, 5.6Hz).

実施例 1 7

化合物 1 7

異性体比約 13:1。FAB-MS m/z : 513 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.77 (1H, br), 7.25 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 7.02 (1H, br), 6.68 (1H, d, 16.2Hz), 6.61 (1H, s), 6.51 (1H, t, 5.9Hz), 6.17 (1H, dd, 11.2, 10.6Hz), 5.71 (1H, dd, 10.2, 3.3Hz), 5.51 (1H, m), 4.73 (1H, d, 15.8Hz), 4.62 (2H, s), 4.06 (1H, d, 15.2Hz), 3.61 (2H, t, 6.3Hz), 3.45 - 3.54 (2H, m), 3.22 (1H, br), 2.99 (1H, ddd, 8.3, 2.6, 2.6Hz), 2.36 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.6Hz), 1.95 - 2.10 (3H, m), 1.58 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 1 8

化合物 1 8

異性体比約 10:1。FAB-MS m/z : 509 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.76 (1H, br), 7.23 (1H, dd, 15.5, 10.9Hz), 6.84 (1H, br), 6.69 (1H, d, 16.2Hz), 6.67 (1H, br), 6.16 (1H, dd, 11.2, 10.6Hz), 5.70 (1H, dd, 10.4, 3.1Hz), 5.51 (1H, m), 4.75 (1H, br), 4.64 (2H, s), 4.10 (1H, br), 3.45 - 3.57 (6H, m), 3.22 (1H, br), 2.99 (1H, ddd, 8.3, 2.6, 2.3Hz), 2.36 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 2.00 (1H, ddd, 15.2, 4.3, 4.0Hz), 1.58 (3H, d, 6.6Hz), 1.14 (3H, t, 7.1Hz).

実施例 1 9

化合物 1 9

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 477 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.77 (1H, br), 7.47 (1H, br), 7.24 (1H, dd, 16.1, 11.2Hz), 6.68 (1H, d, 16.2Hz), 6.61 (1H, s), 6.40 (1H, br), 6.16 (1H, dd, 11.6, 11.5Hz), 5.86 (1H, m), 5.70 (1H, dd, 10.2, 3.3Hz), 5.51 (1H, m), 5.23 (1H, dd, 17.2, 1.3Hz), 5.16 (1H, dd, 10.2, 1.3Hz), 4.71 (1H, br), 4.64 (2H, s), 3.96 - 3.98 (3H, m), 3.21 (1H, br), 2.99 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.98 (1H, ddd, 15.2, 4.0,

4.0Hz), 1.56 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 20

化合物 20

異性体比約 4:1。FAB-MS m/z: 533 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.75 (1H, br), 8.17 (1H, br), 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.68 (1H, d, 15.8Hz), 6.42 (1H, t, 6.1Hz), 6.16 (1H, dd, 11.2, 10.6Hz), 5.69 (1H, dd, 10.4, 3.1Hz), 5.50 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.04 (1H, d, 14.2Hz), 3.09 - 3.27 (4H, m), 2.99 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.98 (1H, m), 1.68 - 1.73 (6H, br), 1.56 (3H, d, 6.6Hz), 1.49 (1H, br), 1.10 - 1.24 (4H, br).

実施例 21

化合物 21

異性体比約 7:1。FAB-MS m/z: 617 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.71 (1H, br), 7.75 (1H, br), 7.20 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.64 (1H, d, 15.8Hz), 6.54 (1H, s), 6.52 - 6.64 (3H, m), 6.11 (1H, dd, 11.5, 10.2Hz), 5.67 (1H, dd, 10.2, 3.3Hz), 5.46 (1H, m), 4.69 (1H, d, 13.5Hz), 4.63 (1H, d, 16.2Hz), 4.62 (1H, br), 4.45 (1H, d, 5.9Hz), 3.99 (1H, d, 15.8Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.18 (1H, br), 2.96 (1H, m), 2.33 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.6Hz), 1.95 (1H, ddd, 15.2, 3.9, 3.9Hz), 1.52 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 22

化合物 22

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z: 528 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (1H, br s), 8.47 (1H, br d, 4.3Hz), 7.81 (1H, ddd, 8.2, 2.0, 1.7Hz), 7.36 (1H, dd, 7.9, 4.6Hz), 7.20 (1H, dd, 15.8, 11.2Hz), 6.93 (1H, t, 6.3Hz), 6.65 (1H, d, 16.2Hz), 6.46 (1H, s), 6.10 (1H, dd, 10.6, 9.9Hz), 5.67 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.45 (1H, m), 4.48 - 4.64 (5H, m), 3.90 (1H, d, 15.2Hz), 3.15 (1H, br), 2.94

(1H, br d, 8.9Hz), 2.31 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.92 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 2 3

化合物 2 3

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z: 544 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.70 (1H, br), 9.02 (1H, br), 7.22 (1H, dd, 15.8, 11.2Hz), 6.61 - 6.65 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.15 (1H, dd, 10.9, 10.6Hz), 5.89 - 5.98 (2H, m), 5.68 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.47 (1H, m), 4.64 (1H, d, 15.5Hz), 4.61 (1H, br), 4.58 (1H, d, 16.2Hz), 4.06 (1H, br), 3.41 - 3.60 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.23 (1H, br), 3.00 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.96 (1H, ddd, 16.2, 4.0, 4.0Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 2 4

化合物 2 4 及び化合物 2 5

化合物 2 4 : FAB-MS m/z: 548 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.61 (1H, br), 7.16 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.85 (2H, br), 6.60 (1H, d, 16.2Hz), 6.45 (1H, s), 5.79 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.57 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.43 (1H, m), 4.70 (1H, br), 4.67 (1H, d, 15.8Hz), 4.59 (1H, d, 15.8Hz), 3.95 (1H, br), 3.51 - 3.72 (2H, m), 3.15 (1H, br), 2.93 (1H, br d, 8.6Hz), 2.80 (2H, t, 5.6Hz), 2.72 (4H, br), 2.30 (1H, ddd, 14.9, 3.3, 3.3Hz), 1.98 (1H, ddd, 14.9, 4.3, 4.0Hz), 1.52 (3H, d, 6.6Hz), 1.45 - 1.63 (6H, br).

化合物 2 5 : FAB-MS m/z: 548 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (1H, br), 7.05 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.29 (1H, s), 5.98 (1H, d, 16.2Hz), 5.98 (1H, dd, 10.9, 9.2Hz), 5.55 (1H, br d, 10.2Hz), 5.45 (1H, m), 4.78 (1H, d, 15.8Hz), 4.68 (1H, d, 15.5Hz), 4.07 (2H, br), 3.98 (1H, br), 3.69 (1H, br), 2.84 - 3.04 (8H, m), 2.22 (1H, br d, 14.9Hz), 2.04 (1H, ddd, 14.5, 4.6, 4.3Hz), 1.54 (3H, d,

6.9Hz), 1.20 - 1.48 (6H, br), 1.57 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 2 5

化合物 2 6

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 562 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.92 (1H, br), 9.00 (1H, br), 7.17 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.81 (1H, d, 15.8Hz), 6.56 (1H, s), 6.16 (1H, t, 10.6Hz), 5.63 (1H, dd, 10.4, 3.1Hz), 5.44 (1H, m), 4.64 (1H, d, 19.5Hz), 4.60 (1H, br), 4.57 (1H, d, 17.8Hz), 4.06 (1H, br), 3.40 (2H, t, 6.9Hz), 3.25 - 3.36 (4H, m), 3.21 (1H, br), 2.96 (1H, br d, 8.2Hz), 2.30 - 2.42 (3H, m), 2.03 (2H, t, 7.6Hz), 2.00 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.54 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 2 6

化合物 2 7

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 505 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.75 (1H, br), 8.50 (1H, br), 7.23 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.67 (1H, d, 16.2Hz), 6.61 (1H, s), 6.32 (1H, d, 7.6Hz), 6.14 (1H, dd, 11.9, 10.2Hz), 5.68 (1H, dd, 10.4, 3.1Hz), 5.49 (1H, m), 4.67 (1H, d, 15.8Hz), 4.58 (2H, s), 4.26 (1H, m), 3.99 (1H, d, 15.8Hz), 3.19 (1H, br), 2.96 (1H, m), 2.33 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.89 - 2.04 (3H, m), 1.58 - 1.66 (4H, m), 1.55 (3H, d, 6.6Hz), 1.38 - 1.43 (2H, m).

実施例 2 7

化合物 2 8

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 513 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.76 (1H, br), 7.48 - 7.56 (2H, m), 7.25 - 7.37 (3H, m), 7.07 - 7.16 (2H, m), 6.77 (1H, d, 16.2Hz), 6.61 (1H, s), 6.21 (1H, dd, 11.6, 10.6Hz), 5.74 (1H, dd, 10.2, 3.6Hz), 5.52 (1H, m), 4.80 (1H, br), 4.73 (2H, s), 4.12 (1H, br), 3.23 (1H, br), 2.99 (1H,

ddd, 8.3, 3.3, 2.6Hz), 2.36 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.99 (1H, ddd, 15.2, 4.0, 4.0Hz), 1.57 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 28

化合物 29

異性体比約 4:1。FAB-MS m/z : 555 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (1H, br s), 7.43 (2H, d, 8.6Hz), 7.19 (2H, d, 8.3Hz), 7.20 (1H, m), 6.77 (1H, d, 16.2Hz), 6.59 (1H, s), 6.19 (1H, dd, 10.6, 9.9Hz), 5.73 (1H, dd, 10.2, 3.3Hz), 5.49 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.72 (1H, br), 4.09 (1H, br), 3.22 (1H, br), 2.82 - 3.01 (2H, m), 2.35 (1H, dd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.98 (1H, ddd, 15.2, 4.0, 4.0Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz), 1.22 (6H, d, 6.9Hz).

実施例 29

化合物 30

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 543 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (1H, d, 9.2Hz), 7.38 - 7.44 (2H, m), 7.26 (1H, dd, 15.8, 11.5Hz), 6.81 - 6.86 (2H, m), 6.75 (1H, d, 16.2Hz), 6.56 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.6, 10.2Hz), 5.69 (1H, dd, 10.6, 3.3Hz), 5.47 (1H, m), 4.73 (1H, d, 16.5Hz), 4.67 (1H, d, 14.9Hz), 4.64 (1H, br), 4.04 (1H, d, 14.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.20 (1H, br), 2.96 (1H, ddd, 9.9, 3.6, 2.3Hz), 2.33 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.94 (1H, ddd, 15.2, 4.0, 4.0Hz), 1.53 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 30

化合物 31

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 584 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (1H, br s), 7.32 (2H, d, 8.9Hz), 7.29 (1H, m), 6.75 (1H, d, 16.2Hz), 6.64 (2H, d, 8.9Hz), 6.58 (1H, s), 6.18 (1H, dd, 11.9, 9.9Hz), 5.71 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.48 (1H, m), 4.72 (1H, d, 16.8Hz), 4.71 (2H, s), 4.04 (1H, d, 15.8Hz), 3.31 (4H, q,

7.1Hz), 3.21 (1H, br), 2.99 (1H, ddd, 8.6, 2.6, 2.3Hz), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.96 (1H, ddd, 15.2, 4.0, 4.0Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz), 1.12 (6H, t, 7.1Hz).

実施例 3 1

化合物 3 2

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 514 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (1H, br d, 7.9Hz), 8.46 (1H, m), 8.30 - 8.34 (2H, m), 7.31 - 7.42 (2H, m), 6.76 (1H, d, 16.2Hz), 6.52 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 10.9, 9.9Hz), 5.72 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.48 (1H, m), 4.80 (1H, br), 4.77 (1H, d, 16.5Hz), 4.70 (1H, d, 16.5Hz), 4.03 (1H, d, 16.5Hz), 3.20 (1H, br), 2.95 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.3Hz), 1.97 (1H, ddd, 15.2, 4.3, 4.0Hz), 1.56 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 3 2

化合物 3 3

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 480 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.77 (1H, br s), 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 7.00 (1H, br s), 6.67 (1H, d, 16.5Hz), 6.64 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.2, 10.6Hz), 5.71 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.53 (1H, m), 4.75 (1H, br), 4.62 (2H, s), 4.08 (1H, br), 3.22 (1H, br), 2.99 (1H, br d, 8.3Hz), 2.63 (6H, s), 2.36 (1H, ddd, 14.8, 3.6, 3.6Hz), 1.99 (1H, ddd, 15.5, 8.6, 4.1Hz), 1.57 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 3 3

化合物 3 4

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 496 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.70 (1H, br), 7.72 (1H, br), 7.24 (1H, dd, 15.2, 11.5Hz), 6.66 (1H, d, 16.2Hz), 6.60 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 11.9, 10.2Hz), 5.72 (1H, dd, 10.4, 3.5Hz), 5.51 (1H, m), 4.70 (1H, br), 4.70 (2H, s), 4.10 (1H, br), 3.62 (2H, t, 4.6Hz), 2.96 - 2.98 (3H, m),

2.36 (1H, ddd, 15.5, 3.8, 3.3Hz), 2.00 (1H, ddd, 15.5, 8.6, 4.0Hz), 1.58 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 3 4

化合物 3 5

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 528 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.75 (1H, br), 8.01 (1H, br s), 7.19 - 7.25 (2H, m), 7.00 (1H, dd, 15.2, 10.9Hz), 6.86 - 6.93 (4H, m), 6.71 (1H, d, 16.2Hz), 6.58 (1H, s), 6.18 (1H, dd, 10.6, 9.9Hz), 5.72 (1H, dd, 10.4, 3.1Hz), 5.50 (1H, m), 4.82 (1H, br), 4.76 (2H, s), 4.12 (1H, d, 14.2Hz), 3.22 (1H, br), 2.97 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.99 (1H, ddd, 15.2, 8.6, 4.3Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 3 5

化合物 3 6

異性体比約 4:1。FAB-MS m/z : 529 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (1H, br), 8.10 (1H, br d, 4.6Hz), 8.07 (1H, br), 7.52 (1H, dd, 7.6, 6.6Hz), 7.22 (1H, m), 6.67 - 6.87 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.70 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.48 (1H, m), 4.74 (2H, s), 4.67 (1H, d, 15.5Hz), 4.08 (1H, br), 3.23 (1H, br), 2.98 (1H, br d, 8.3Hz), 2.35 (1H, br d, 15.5Hz), 1.98 (1H, m), 1.55 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 3 6

化合物 3 7

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 520 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.80 (1H, br), 8.50 (1H, br), 7.25 (1H, dd, 15.8, 11.2Hz), 7.06 (1H, s), 6.67 (1H, d, 13.5Hz), 6.64 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.70 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.50 (1H, m), 4.69 (1H, d, 15.8Hz), 4.62 (2H, s), 4.01 (1H, d, 14.9Hz), 3.19 (1H, br), 2.96 (1H, m), 2.73 (4H, br), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.0Hz), 1.96 (1H,

ddd, 15.2, 8.4, 4.1Hz), 1.66 (6H, br), 1.56 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 3 7

化合物 3 8

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 535 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, s), 6.68 (1H, 16.2Hz), 6.44 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.2, 10.9Hz), 5.72 (1H, dd, 10.1, 2.8Hz), 5.49 (1H, m), 4.74 (1H, br), 4.64 (1H, 16.5Hz), 4.57 (1H, 16.5Hz), 4.01 (1H, br), 3.20 (1H, br), 2.93 - 2.99 (5H, br), 2.76 (4H, br), 2.45 (1H, m), 2.37 (6H, s), 1.97 (1H, m), 1.56 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 3 8

化合物 3 9

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 a のトリフルオロ酢酸塩より、オキシム体を得、次いで実施例 1 記載の (1-2) に準じて、化合物 3 9 を得た。

異性体比約 5:1。FAB-MS m/z : 589 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 10.85 (1H, br), 7.90 (1H, br), 7.16 (1H, m), 6.67 (1H, d, 15.8Hz), 6.58 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.6, 10.6Hz), 5.64 (1H, br d, 9.9Hz), 5.50 (1H, m), 4.75 (1H, br), 4.19 (2H, m), 4.02 (1H, br), 3.55 (2H, br), 3.40 (2H, br), 3.19 (1H, br), 2.97 (1H, ddd, 7.9, 2.4, 2.4Hz), 2.29 - 2.36 (3H, m), 1.99 (1H, ddd, 15.2, 8.9, 4.0Hz), 1.59 - 1.64 (10H, br), 1.56 (3H, d, 6.6Hz), 1.37 (6H, br).

実施例 3 9

化合物 4 0

実施例 3 8 に準じて、化合物 b のトリフルオロ酢酸塩より、化合物 4 0 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 631 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 11.03 (1H, br), 8.72 (1H, br), 7.16 (1H, dd, 15.8, 12.9Hz), 6.67 (1H, d, 16.2Hz), 6.58 (1H, s), 6.14 (1H, dd, 11.2, 9.9Hz), 5.62 (1H, br d, 9.6Hz), 5.49 (1H, m), 4.72 (1H, br), 4.05

- 4.21 (3H, m), 3.56 (2H, br), 3.40 (2H, br), 3.21 (1H, br), 2.97 (1H, ddd, 8.3, 2.3, 2.3Hz), 2.29 - 2.37 (3H, m), 2.01 (1H, ddd, 15.2, 8.6, 4.3Hz), 1.60 - 1.76 (10H, br), 1.55 (3H, d, 6.6Hz), 1.28 (12H, br).

実施例 4 0

化合物 4 1

実施例 1 記載の (1 - 2) に準じて、化合物 (K) 100 mg (0.228 mmol)、HOBt 52 mg (0.342 mmol)、EDCI 65 mg (0.342 mmol) 及びペンタエチレングリコールモノメチルエーテル 69 mg (0.274 mmol) より、化合物 4 1 を 14 mg (収率 10 %) 得た。得られた化合物 4 1 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 3:1) であった。

FAB-MS m/z: 672 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (1H, m), 6.77 (1H, d, 16.2Hz), 6.58 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.6, 10.6Hz), 5.66 (1H, br d, 9.6Hz), 5.53 (1H, m), 4.77 (1H, br), 4.76 (1H, d, 16.5Hz), 4.69 (1H, 16.2Hz), 4.33 (2H, m), 4.00 (1H, br), 3.72 (2H, m), 3.64 - 3.65 (14H, m), 3.53 - 3.56 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.20 (1H, br), 2.98 (1H, br d, 8.6Hz), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 2.00 (1H, ddd, 15.5, 4.3, 4.0Hz), 1.56 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 4 1

化合物 4 2

実施例 4 0 に準じて、化合物 (K) より、化合物 4 2 を得た。

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z: 584 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.80 (1H, br), 7.20 (1H, m), 6.77 (1H, d, 16.2Hz), 6.58 (1H, br), 6.58 (1H, s), 6.16 (1H, t, 10.9Hz), 5.67 (1H, br d, 9.9Hz), 5.51 (1H, m), 4.78 (1H, br), 4.76 (1H, d, 16.5Hz), 4.69 (1H, d, 16.5Hz), 4.31 - 4.35 (2H, m), 4.02 (1H, br), 3.73 (2H, t, 4.8Hz), 3.63 - 3.67 (6H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.19 (1H, br), 2.98 (1H, ddd, 9.2, 3.3, 3.3Hz), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz),

1.98 (1H, ddd, 18.8, 4.0, 4.0Hz), 1.57 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 4 2

化合物 4 3

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール 500 mg (1.37 mmol) 及び 0-ベンジルヒドロキシルアミン・塩酸塩 438 mg (2.74 mmol) より、化合物 4 3 を 338 mg (収率 53 %) 得た。得られた化合物 4 3 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 2:1) であった。

FAB-MS m/z: 470 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.10 - 7.50 (6H, m), 6.78 (1H, d, 15.8Hz), 6.42 (1H, s), 6.18 (1H, t, 10.9Hz), 5.59 (1H, dd, 10.9, 3.3Hz), 5.30 (1H, m), 5.16 (2H, s), 3.91 (1H, d, 16.3Hz), 3.81 (1H, d, 16.3Hz), 3.32 (1H, m), 3.01 (1H, dt, 7.9, 3.3Hz), 2.41 (1H, dd, 14.3, 3.5Hz), 1.55 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 4 3

化合物 4 4

化合物 c 205 mg (1.12 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、12 規定塩酸 0.467 ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣をピリジン 2 ml に溶解し、ピリジン 2 ml に溶解したラディシコール 136 mg (0.37 mmol) を加え、室温で 138 時間攪拌した。反応液に 0.5 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=5/1、次いでクロロホルム/アセトン=4/1) で精製し、化合物 4 4 を 119 mg (収率 65 %) 得た。得られた化合物 4 4 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 2.5:1) であった。

FAB-MS m/z: 486 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 11.00 (1H, br), 9.09 (1H, br), 7.22 - 7.32 (3H, m), 7.00 (1H, d, 8.2Hz), 6.91 (1H, ddd, 7.6, 7.3, 1.1Hz), 6.64 (1H, d, 15.8Hz), 6.57 (1H, s), 6.14 (1H, dd, 9.9, 9.6Hz), 5.69 (1H, br d,

10.2Hz), 5.47 (1H, m), 5.15 (1H, d, 13.5Hz), 5.08 (1H, d, 12.9Hz), 4.80 (1H, br), 3.99 (1H, br), 3.20 (1H, br), 2.96 (1H, ddd, 8.3, 2.6, 2.5Hz), 2.31 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.97 (1H, ddd, 14.9, 8.6, 4.0Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 4 4 ~ 実施例 4 9

以下、実施例 4 3 に準じて、ラディシコール及び化合物 d ~ 化合物 i より、それぞれ化合物 4 5 ~ 化合物 5 0 を得た。

実施例 4 4

化合物 4 5

異性体比約 1.7:1。FAB-MS m/z : 502 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 7.11 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.67 (1H, d, 16.2Hz), 6.37 (1H, s), 6.35 (1H, d, 2.0Hz), 6.32 (1H, d, 2.0Hz), 6.18 (1H, d, 2.0Hz), 6.05 (1H, t, 10.6Hz), 5.54 (1H, dd, 10.1, 2.8Hz), 5.36 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.36 (1H, d, 16.2Hz), 3.86 (1H, d, 18.1Hz), 3.16 (1H, br), 2.91 (1H, br d, 8.9Hz), 2.26 (1H, ddd, 14.9, 3.3, 3.0Hz), 1.77 (1H, ddd, 14.9, 4.3, 4.0Hz), 1.47 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 4 5

化合物 4 6

異性体比約 1.8:1。FAB-MS m/z : 560 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.17 (1H, dd, 15.8, 11.5Hz), 6.73 (1H, d, 16.2Hz), 6.63 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.13 (1H, dd, 12.5, 10.6Hz), 5.60 (1H, br d, 11.2Hz), 5.49 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.69 (1H, br), 4.04 (1H, br), 3.85 (3H, s), 3.84 (6H, s), 3.18 (1H, br), 2.96 (1H, br d, 8.9Hz), 2.32 (1H, ddd, 14.9, 3.6, 3.3Hz), 1.95 (1H, ddd, 14.5, 9.4, 4.1Hz), 1.54 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 4 6

化合物 4 7

異性体比約 1.8:1。FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.16 (1H, dd, 16.5, 11.2Hz), 6.74 (1H, d, 16.2Hz), 6.52 (1H, s), 6.21 (1H, d, 2.0Hz), 6.18 (1H, d, 2.0Hz), 6.14 (1H, dd, 10.9, 10.6Hz), 5.98 (1H, dd, 3.6, 2.0Hz), 5.65 (1H, br d, 10.2Hz), 5.49 (1H, m), 5.02 (1H, s), 4.70 (1H, br), 3.99 (1H, br), 3.18 (1H, br), 2.96 (1H, ddd, 8.9, 3.3, 2.6Hz), 2.32 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.96 (1H, ddd, 15.0, 9.4, 4.5Hz), 1.55 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 4 7

化合物 4 8

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.15 (1H, m), 7.14 (2H, d, 8.6Hz), 6.72 (2H, d, 8.6Hz), 6.69 (1H, d, 15.8Hz), 6.56 (1H, s), 6.14 (1H, dd, 11.2, 10.6Hz), 5.64 (1H, dd, 10.2, 3.3Hz), 5.50 (1H, m), 4.73 (1H, br), 4.25 - 4.38 (2H, m), 4.06 (1H, br), 3.21 (1H, br), 2.95 - 3.00 (3H, m), 2.92 (6H, s), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.5, 3.3Hz), 1.99 (1H, ddd, 14.8, 8.9, 4.0Hz), 1.57 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 4 8

化合物 4 9

異性体比約 2.4:1。FAB-MS m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.38 (2H, d, 7.9Hz), 7.14 - 7.32 (1H, m), 7.23 (2H, d, 7.6Hz), 6.71 (1H, d, 15.8Hz), 6.38 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.64 (1H, dd, 10.2, 2.0Hz), 5.47 (1H, m), 5.17 (2H, s), 4.70 (1H, br), 3.68 (1H, br), 3.66 (2H, s), 3.21 (1H, br), 2.97 (1H, br d, 8.3Hz), 2.61 (8H, br), 2.37 (3H, s), 2.33 (1H, ddd, 14.2, 3.6, 3.3Hz), 1.99 (1H, m), 1.54 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 4 9

化合物 5 0

異性体比約 1.4:1。FAB-MS m/z : 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (1H, d, 7.9Hz), 7.71 (1H, m),

7.57 (1H, dd, 7.9, 7.3Hz), 7.42 (1H, d, 8.3, 7.3Hz), 7.19 (1H, m), 6.79 (1H, d, 16.2Hz), 6.56 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 10.9, 9.6Hz), 5.59 - 5.72 (3H, m), 5.51 (1H, m), 4.66 (1H, br), 3.96 (1H, br), 3.20 (1H, br), 2.99 (1H, ddd, 8.6, 2.6, 2.6Hz), 2.80 (6H, s), 2.34 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 1.97 (1H, m), 1.56 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 5 0

化合物 5 1

化合物 j 565 mg (4.55 mmol) をピリジン 10 ml に溶解し、濃塩酸 0.4 ml 及びラデシコール 664 mg (1.82 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1)で精製し、化合物 5 1 を 694 mg (収率 81 %) 得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.48 (1H, d, 4.0Hz), 7.84 (1H, dt, 7.6, 1.8Hz), 7.53 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.26 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.87 (1H, d, 15.8Hz), 6.40 (1H, s), 6.17 (1H, t, 10.9Hz), 5.60 (1H, dd, 10.9, 3.0Hz), 5.28 (1H, m), 5.23 (2H, s), 3.92 (1H, d, 16.2Hz), 3.77 (1H, d, 16.2Hz), 3.33 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.40 (1H, ddd, 14.2, 3.6, 3.3Hz), 1.58 (1H, ddd, 13.8, 8.9, 4.4Hz), 1.51 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 5 1

化合物 5 2 及び化合物 5 3

実施例 5 0 に準じて、ラデシコール及び化合物 k より、化合物 5 2 及び化合物 5 3 の混合物(約 4:1)を得、次いで化合物 5 2 及び化合物 5 3 の混合物(約 4:1) 380 mg を高速液体クロマトグラフィー(カラム: YMC-Pack ODS AM, SH-365-10AM, 500 x 30 mm I.D.、溶出液: 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.3)/メタノール=47/53、流速: 40 ml/min、検出: UV 276 nm) で分離後、溶出液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を除

去した。残渣をエタノール及び水の混合溶媒より粉末化し、化合物 5 2 を 219 mg 及び化合物 5 3 を 133 mg 得た。

化合物 5 2 : FAB-MS m/z : 471 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8.58 (1H, d, 2.0Hz), 8.47 (1H, dd, 5.0, 2.0Hz), 7.89 (1H, dd, 7.9, 2.0Hz), 7.43 (1H, ddd, 7.9, 5.0, 2.0Hz), 7.26 (1H, dd, 15.8, 10.9Hz), 6.76 (1H, d, 15.8Hz), 6.41 (1H, s), 6.16 (1H, t, 10.9Hz), 5.61 (1H, dd, 10.9, 3.0Hz), 5.31 (1H, m), 5.22 (2H, s), 3.91 (1H, d, 15.8Hz), 3.81 (1H, d, 16.3Hz), 3.35 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.42 (1H, dt, 15.3, 4.0Hz), 1.58 (1H, ddd, 13.8, 8.9, 4.4Hz), 1.52 (3H, d, 6.4Hz).

化合物 5 3 : FAB-MS m/z : 471 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8.61 (1H, d, 2.0Hz), 8.49 (1H, dd, 5.0, 2.0Hz), 7.93 (1H, dd, 7.9, 2.0Hz), 7.45 (1H, ddd, 7.9, 5.0, 2.0Hz), 7.15 (1H, dd, 16.2, 10.9Hz), 6.41 (1H, s), 6.12 (1H, d, 15.8Hz), 6.09 (1H, t, 10.9Hz), 5.48 (1H, dd, 10.9, 3.0Hz), 5.31 (1H, m), 5.26 (2H, s), 4.64 (1H, d, 16.4Hz), 3.40 (1H, d, 16.2Hz), 3.35 (1H, m), 2.96 (1H, dt, 8.9, 2.6Hz), 2.42 (1H, dt, 14.5, 3.0Hz), 1.60 (1H, m), 1.50 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 5 2

化合物 5 4

実施例 5 0 に準じて、ラディシコール及び化合物 m より、化合物 5 4 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 471 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8.60 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.29 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.85 (1H, d, 11.2Hz), 6.43 (1H, s), 6.18 (1H, t, 10.9Hz), 5.62 (1H, dd, 10.6, 3.3Hz), 5.30 (1H, m), 5.23 (2H, s), 3.91 (1H, d, 16.2Hz), 3.81 (1H, d, 16.2Hz), 3.35 (1H, m), 3.02 (1H, dt, 7.9, 3.3Hz), 2.42 (1H, dd, 14.5, 4.0Hz), 1.59 (1H, ddd, 13.8, 8.9, 4.4Hz), 1.52 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 5 3

化合物 5 5

実施例 4 3 に準じて、ラディシコール及び化合物 n より、化合物 5 5 を得た。

異性体比約 1.5:1。FAB-MS m/z : 499 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (1H, s), 8.42 (1H, d, 5.0Hz), 7.62 (1H, d, 7.9Hz), 7.28 (1H, dd, 7.6, 4.9Hz), 7.17 (1H, dd, 15.5, 11.5Hz), 6.63 (1H, d, 16.2Hz), 6.52 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.6, 11.2Hz), 5.65 (1H, br d, 9.9Hz), 5.50 (1H, m), 4.71 (1H, d, 15.5Hz), 4.20 (2H, t, 6.8Hz), 4.01 (1H, br), 3.19 (1H, br), 2.97 (1H, br d, 8.6Hz), 2.77 (2H, t, 7.3Hz), 2.33 (2H, ddd, 15.2, 3.3, 3.0Hz), 2.07 (2H, m), 1.94 (1H, ddd, 16.8, 8.3, 4.0Hz), 1.56 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 5 4

化合物 5 6

実施例 4 3 に準じて、ラディシコール及び化合物 o より、化合物 5 6 を得た。

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 487 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.95 (1H, br), 9.36 (1H, br), 8.15 (1H, d, 4.3Hz), 7.34 (1H, d, 8.3Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 6.69 (1H, d, 16.2Hz), 6.57 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 10.9, 10.6Hz), 5.70 (1H, br d, 11.2Hz), 5.48 (1H, m), 5.32 (1H, d, 12.5Hz), 5.24 (1H, d, 12.5Hz), 4.77 (1H, br), 4.03 (1H, br), 3.19 (1H, br), 2.96 (1H, br d, 8.2Hz), 2.32 (1H, ddd, 15.2, 3.3, 3.0Hz), 1.97 (1H, ddd, 14.7, 8.7, 4.3Hz), 1.55 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 5 5

化合物 5 7

(5 5 - 1)

ラディシコール 5.00 g (13.7 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下、イミダゾール 2.80 g (41.1 mmol) 及び tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン 4.54 g (30.1 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、

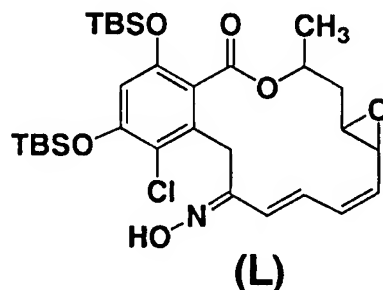
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=100/1）で精製し、ラディシコールのジ tert-ブチルジメチルシリル体を 6.96 g（収率 86 %）得た。

FAB-MS m/z : 593 $[M+H]^+$

(55-2)

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコールのジ tert-ブチルジメチルシリル体 319 mg (0.54 mmol) 及びヒドロキシルアミン・塩酸塩 240 mg (3.45 mmol) より、化合物 (L) を 18 mg（収率 5.5 %）得た。得られた化合物 (L) は、 1H -NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物（約 1:1）であった。

FAB-MS m/z : 608 $[M+H]^+$



(55-3)

化合物 (L) 120 mg (0.20 mmol) を THF 1.7 ml に溶解し、THF 0.5 ml に溶解した 3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボン酸のジメトキシメチル化、続く水素化リチウムアルミニウム還元によって得られる 2-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシピリジン 167 mg (0.99 mmol)、トリフェニルホスフィン 103 mg (0.39 mmol) 及び DEAD 0.06 ml (0.39 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液にりん酸緩衝液 (pH 7) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=100/1）で精製し、化合物 57 のジ tert-ブチルジメチルシリル体を 39 mg（収率 26%）得た。

FAB-MS m/z : 761 $[M+H]^+$

(55-4)

化合物 57 のジ tert-ブチルジメチルシリル体 39 mg (0.05 mmol) を THF 1.8 ml に溶解し、-10 °C で 1M TBAF/THF 溶液 0.13 ml (0.13 mmol) を加え、同温度で 50 分間攪拌した。反応液にりん酸緩衝液 (pH 7) を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=12/1) で精製し、化合物 57 を 26 mg (収率 95 %) 得た。得られた化合物 57 は、¹H-NMR よりオキシムに基づく異性体の混合物 (約 1:1.7) であった。

FAB-MS m/z: 531 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 11.15 (1H, br), 8.28 (1H, dd, 4.6, 1.3Hz), 7.49 (1H, d, 8.3Hz), 7.25 (1H, dd, 8.3, 5.0Hz), 7.02 (1H, dd, 16.2, 10.9Hz), 6.72 (1H, s), 6.13 (1H, d, 15.8Hz), 6.09 (1H, dd, 10.2, 9.6Hz), 5.55 (1H, dd, 10.6, 2.3Hz), 5.49 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.23 (2H, s), 4.58 (1H, d, 16.5Hz), 4.21 (1H, d, 16.5Hz), 3.45 (3H, s), 3.08 (1H, br), 2.90 (1H, br d, 9.9Hz), 2.31 (1H, ddd, 15.2, 3.0, 2.6Hz), 1.90 (1H, ddd, 15.2, 10.2, 4.3Hz), 1.53 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 56

化合物 58

実施例 43 に準じて、ラディシコール及び化合物 p より、化合物 58 を得た。

異性体比約 1.4:1。FAB-MS m/z: 487 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.15 (0.25H, dd, 5.9, 3.3Hz), 7.76 (0.25H, dd, 5.9, 3.3Hz), 7.64 (1H, m), 7.33 (1H, dd, 3.3, 2.6Hz), 7.11 (1H, dd, 16.0, 11.4Hz), 6.56 (1H, d, 16.2Hz), 6.50 (0.5H, d, 1.7Hz), 6.38 (1H, s), 6.05 (1H, dd, 10.9, 9.6Hz), 5.56 (1H, dd, 10.2, 3.0Hz), 5.37 (1H, m), 4.86 (2H, s), 4.46 (1H, d, 16.5Hz), 3.88 (1H, d, 16.5Hz), 3.18 (1H, br), 2.90 (1H, ddd, 8.6, 2.6, 2.3Hz), 2.27 (1H, ddd, 14.9, 4.3, 3.6Hz), 1.79 (1H, ddd, 14.5, 8.9, 4.0Hz), 1.47 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 57

化合物 59

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 q のトリフルオロ酢酸塩より、化合物 59 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 504 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.29 (1H, dd, 15.8, 11.2Hz), 6.82 (1H, d, 16.2Hz), 6.43 (1H, s), 6.18 (1H, dd, 15.8, 10.9Hz), 5.67 (1H, s), 5.66 (1H, dd, 10.6, 3.6Hz), 5.31 (1H, m), 4.87 (2H, s), 3.95 (1H, d, 16.2Hz), 3.84 (1H, d, 16.2Hz), 3.30 (1H, m), 3.02 (1H, dd, 5.6, 2.3Hz), 2.43 (1H, dt, 14.3, 3.5Hz), 1.62 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 58

化合物 60

実施例 43 に準じて、ラディシコール及び化合物 r より、化合物 60 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 491 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.88 (2H, br), 7.19 (1H, m), 6.66 (1H, d, 12.9Hz), 6.38 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 12.1, 9.9Hz), 5.62 (1H, br d, 10.2Hz), 5.42 (1H, m), 4.59 (1H, br), 3.86 - 4.00 (3H, m), 3.11 - 3.31 (3H, m), 2.95 (1H, br d, 8.3Hz), 2.53 (3H, s), 2.11 - 2.33 (3H, m), 1.95 (1H, m), 1.78 (4H, br), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 59

化合物 61

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 s の塩酸塩より、化合物 61 を得た。

異性体比約 1.8:1。FAB-MS m/z : 477 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.27 (1H, dd, 16.5, 11.6Hz), 6.75 (1H, d, 16.5Hz), 6.39 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.6, 10.6Hz), 5.61 (1H, dd, 10.6, 3.6Hz), 5.32 (1H, m), 4.38 (2H, m), 3.95 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.03 (4H, m), 2.95 (1H, m), 2.41 (1H, m), 1.95 (4H, m), 1.66 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 60

化合物 6 2

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 t の塩酸塩より、化合物 6 2 を得た。

異性体比約 5:1。FAB-MS m/z : 505 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.26 (1H, dd, 15.8, 10.9Hz), 6.72 (1H, d, 16.2Hz), 6.42 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.62 (1H, dd, 10.6, 3.6Hz), 5.30 (1H, m), 4.23 (2H, dd, 12.5, 6.3Hz), 3.96 (1H, d, 16.2Hz), 3.81 (1H, d, 16.2Hz), 3.35 (1H, m), 3.15 (6H, m), 3.03 (1H, m), 2.44 (1H, dt, 14.5, 3.6Hz), 2.15 (2H, m), 1.80 - 1.86 (4H, m), 1.66 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 6 1

化合物 6 3

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 u の塩酸塩より、化合物 6 3 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 521 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.25 (1H, dd, 16.2, 11.9Hz), 6.72 (1H, d, 16.2Hz), 6.44 (1H, s), 6.16 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.61 (1H, dd, 10.6, 3.6Hz), 5.31 (1H, m), 4.24 (2H, m), 3.96 (1H, d, 16.2Hz), 3.89 (1H, m), 3.83 (1H, d, 16.2Hz), 3.43 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.96 - 3.10 (5H, m), 2.43 (1H, dt, 10.9, 3.6Hz), 1.95 - 2.20 (4H, m), 1.75 - 1.80 (4H, m), 1.62 (1H, m), 1.52 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 6 2

化合物 6 4

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 v の塩酸塩より、化合物 6 4 を得た。

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 521 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.9Hz), 6.73 (1H, d, 16.2Hz), 6.42 (1H, s), 6.15 (1H, m), 5.60 (1H, dd, 10.8, 4.0Hz), 5.30

(1H, m), 4.17 (2H, m), 3.92 (1H, d, 16.2Hz), 3.80 (1H, d, 16.2Hz), 3.70 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.27 (4H, m), 3.02 (1H, ddd, 8.9, 3.3, 2.0Hz), 2.41 - 2.56 (7H, m), 1.70 (5H, m), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 6 3

化合物 6 5

実施例 1 記載の (1 - 1) に準じて、ラディシコール及び化合物 w の塩酸塩より、化合物 6 5 を得た。

異性体比約 4:1。FAB-MS m/z : 520 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.71 (1H, d, 16.2Hz), 6.42 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 10.9, 9.6Hz), 5.60 (1H, dd, 10.9, 3.3Hz), 5.31 (1H, m), 4.18 (2H, dt, 4.3, 2.0Hz), 3.93 (1H, d, 15.8Hz), 3.83 (1H, d, 15.8Hz), 3.35 (1H, m), 3.02 (1H, dd, 8.9, 2.3Hz), 2.45 - 2.60 (10H, m), 2.45 (1H, dt, 14.5, 3.6Hz), 2.36 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 6 4

化合物 6 6

実施例 1 記載の (1 - 1) に準じて、ラディシコール及び化合物 x の塩酸塩より、化合物 6 6 を得た。

異性体比約 1.5:1。FAB-MS m/z : 596 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.20 - 7.30 (3H, m), 6.95 (2H, d, 7.9Hz), 6.84 (1H, t, 7.4Hz), 6.74 (1H, d, 16.2Hz), 6.43 (1H, s), 6.11 (1H, m), 5.59 (1H, dd, 10.6, 3.3Hz), 5.30 (1H, m), 4.20 (2H, m), 3.95 (1H, d, 15.8Hz), 3.84 (1H, d, 15.8Hz), 3.34 (1H, m), 3.19 (4H, m), 3.01 (1H, dd, 5.6, 3.3Hz), 2.71 (4H, m), 2.52 (2H, m), 2.40 (1H, dd, 14.5, 3.6Hz), 1.74 (4H, m), 1.61 (1H, m), 1.51 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 6 5

化合物 6 7

実施例 1 記載の (1 - 1) に準じて、ラディシコール及び化合物 y の塩酸塩よ

り、化合物 6 7 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 537 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.73 (1H, d, 16.2Hz), 6.42 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 10.9, 9.6Hz), 5.59 (1H, dd, 10.9, 3.3Hz), 5.30 (1H, m), 4.11 - 4.19 (2H, m), 3.94 (1H, d, 16.2Hz), 3.84 (1H, d, 16.2Hz), 3.34 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.78 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.47 (3H, m), 1.67 (5H, m), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 6 6

化合物 6 8 及び化合物 6 9

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 z の塩酸塩より、化合物 6 8 及び化合物 6 9 の混合物を得、次いで実施例 5 1 に準じて、高速液体クロマトグラフィー (溶出液: 50 mM リン酸緩衝液 (pH 5.9) / アセトニトリル=68/32) で精製し、化合物 6 8 及び化合物 6 9 を得た。

化合物 6 8 : FAB-MS m/z : 491 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.08 (1H, br s), 7.18 (1H, dd, 15.5, 11.5Hz), 6.85 (1H, br s), 6.63 (1H, d, 15.5Hz), 6.60 (1H, s), 6.15 (1H, t, 11.5Hz), 5.67 (1H, d, 11.5Hz), 5.51 (1H, m), 4.73 (1H, br), 4.29 (2H, t, 5.3Hz), 4.03 (1H, br), 3.64 (2H, m), 3.51 (3H, m), 3.20 (1H, s), 2.98 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.57 (3H, d, 6.9Hz).

化合物 6 9 : FAB-MS m/z : 491 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 11.25 (1H, br s), 7.02 (1H, dd, 16.0, 11.2Hz), 6.58 (1H, br s), 6.11 (1H, d, 16.0Hz), 6.09 (1H, m), 5.57 (1H, d, 10.9Hz), 5.51 (1H, m), 4.45 (1H, d, 16.5Hz), 4.34 (2H, d, 5.2Hz), 4.25 (1H, d, 16.5Hz), 3.80 (1H, m), 3.58 (3H, m), 3.08 (1H, s), 2.91 (1H, d, 9.9Hz), 2.45 (2H, m), 2.32 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.56 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 6 7

化合物 7 0

実施例 50 に準じて、ラディシコール及び化合物 a a より、化合物 70 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 505 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.25 (1H, dd, 16.2, 11.8Hz), 6.75 (1H, d, 16.2Hz), 6.43 (1H, s), 6.17 (1H, t, 11.2Hz), 5.60 (1H, dd, 10.6, 3.6Hz), 5.30 (1H, m), 4.18 (2H, m), 3.92 (1H, d, 16.2Hz), 3.79 (1H, d, 16.2Hz), 3.49 (2H, m), 3.41 (2H, q, 6.9Hz), 3.34 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 68

化合物 71

実施例 1 記載の (1-1) に準じて、ラディシコール及び化合物 b b のトリフルオロ酢酸塩より、化合物 71 を得た。

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 507 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.24 (1H, dd, 16.5, 11.2Hz), 6.77 (1H, d, 16.2Hz), 6.45 (1H, s), 6.17 (1H, dd, 10.9, 9.6Hz), 5.61 (1H, m), 5.29 (1H, m), 4.11 - 4.90 (3H, m), 3.99 (1H, d, 16.2Hz), 3.81 (1H, d, 16.2Hz), 3.39 (4H, m), 3.31 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.43 (1H, dt, 14.5, 3.6Hz), 2.07 (4H, m), 1.60 (1H, m), 1.51 (3H, d, 6.6Hz).

実施例 69

化合物 72

実施例 50 に準じて、ラディシコール及び化合物 c c より、化合物 72 を得た。

異性体比約 2:1。FAB-MS m/z : 580 $[M+H]^+$

主成分: 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.24 (1H, dd, 16.2, 11.2Hz), 6.72 (1H, d, 16.2Hz), 6.43 (1H, s), 6.11 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.59 (1H, dd, 10.6, 3.3Hz), 5.31 (1H, m), 4.99 (1H, t, 5.0Hz), 3.81 - 3.99 (6H, m), 3.35 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.42 (1H, dt, 14.5, 3.5Hz), 2.03 (2H, m), 1.61 (1H, ddd, 14.2, 4.6, 4.6Hz), 1.53 (3H, d, 6.3Hz).

実施例 70

化合物 7 3

(70-1)

化合物 (L) 300 mg (0.493 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、-78℃でクロロギ酸エチル 0.05 ml (0.493 mmol) 及びトリエチルアミン 0.07 ml (0.493 mmol) を加え、0℃で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、化合物 7 3 のジ tert-ブチルジメチルシリル体を 188 mg (収率 56 %) 得た。

(70-2)

実施例 5 5 記載の (55-4) に準じて、化合物 7 3 のジ tert-ブチルジメチルシリル体より、化合物 7 3 を得た。

異性体比約 1.3:1。

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.45 (1H, dd, 16.3, 11.4Hz), 6.71 (1H, d, 15.8Hz), 6.46 (1H, s), 6.22 (1H, m), 5.73 (1H, dd, 10.4, 3.0Hz), 5.33 (1H, m), 4.34 (1H, d, 6.9Hz), 4.11 (1H, d, 16.3Hz), 4.00 (1H, d, 16.3Hz), 3.35 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.43 (1H, dt, 14.3, 3.5Hz), 1.61 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.4Hz), 1.35 (3H, t, 6.9Hz).

実施例 7 1

化合物 7 4

実施例 7 0 記載の (70-1) ~ (70-2) に準じて、化合物 (L)、トリエチルアミン及びイソシアン酸メチルより、化合物 7 4 を得た。

異性体比約 1.2:1。

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.42 (1H, dd, 16.3, 11.9Hz), 6.76 (1H, d, 16.3Hz), 6.46 (1H, s), 6.26 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.71 (1H, dd, 10.9, 3.5Hz), 5.34 (1H, m), 4.10 (1H, d, 16.3Hz), 3.85 (1H, d, 16.3Hz), 3.36 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.43 (1H, dt, 14.3, 3.5Hz), 1.65 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.4Hz).

実施例 7 2

化合物 7 5

実施例 7 0 記載の (7 0 - 1) ~ (7 0 - 2) に準じて、化合物 (L)、トリエチルアミン及び塩化アセチルより、化合物 7 5 を得た。

異性体比約 1.2:1。

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 7.43 (1H, dd, 15.8, 11.9Hz), 6.75 (1H, d, 15.8Hz), 6.47 (1H, s), 6.15 (1H, dd, 11.9, 10.6Hz), 5.72 (1H, dd, 10.4, 3.5Hz), 5.34 (1H, m), 4.13 (1H, d, 16.3Hz), 4.04 (1H, d, 16.3Hz), 3.35 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.40 (1H, dt, 14.3, 3.5Hz), 2.23 (3H, s), 1.65 (1H, m), 1.53 (3H, d, 6.9Hz).

実施例 7 3

化合物 7 6

実施例 1 記載の (1 - 1) に準じて、ラディシコール及び 0-フェニルヒドロキシルアミン・塩酸塩より、化合物 7 6 を得た。

異性体比約 3:1。FAB-MS m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.95 (1H, br), 7.24 - 7.38 (5H, m), 7.05 (1H, m), 6.89 (1H, d, 16.2Hz), 6.61 (1H, s), 6.23 (1H, ddd, 10.2, 10.2, 1.1Hz), 5.73 (1H, br d, 10.2Hz), 5.53 (1H, m), 4.85 (1H, br), 4.21 (1H, br), 3.23 (1H, br), 3.01 (1H, ddd, 8.3, 2.6, 2.3Hz), 2.37 (1H, ddd, 15.2, 3.6, 3.3Hz), 2.01 (1H, ddd, 15.5, 9.1, 3.8Hz), 1.58 (3H, d, 6.6Hz).

参考例 1

化合物 a

(1 - 1)

8-ブロモオクタン酸 5.00 g (22.4 mmol) をジクロロメタン 2 ml 及びヘキサン 10 ml の混合溶媒に溶解し、tert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミデート 8.00 ml (44.8 mmol) 及び三フッ化ホウ素エーテル錯体 0.45 ml (3.66 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にヘキサン 10 ml 及び炭酸水素ナトリウム 0.031 g (3.66 mmol) を加え、生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を

除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、8-ブロモオクタン酸 tert-ブチルを 2.34 g (収率 38 %) 得た。

(1-2)

8-ブロモオクタン酸 tert-ブチル 2.70 g (8.29 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、N-ヒドロキシフタルイミド 1.35 g (8.28 mmol) 及び 1,8-ジアザビスクロ [5,4,0]-7-ウンデセン 1.86 ml (12.4 mmol) を加え、室温で 20.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 0.5 規定塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、8-(フタルイミドキシ)-オクタン酸 tert-ブチルを 0.83 g (収率 28 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.83 (2H, m), 7.75 (2H, m), 4.20 (2H, t, 6.8Hz), 2.21 (2H, t, 7.6Hz), 1.79 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.45 - 1.29 (6H, m).

(1-3)

8-(フタルイミドキシ)-オクタン酸 tert-ブチル 1.00 g (2.77 mmol) をクロロホルム 9 ml に溶解し、1M ヒドラジン・1 水和物/メタノール溶液 4.1 ml (4.16 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をジクロロメタン 14 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 6.4 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、化合物 a のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 2

化合物 b

参考例 1 記載の (1-1) ~ (1-3) に準じて、11-ブロモウンデカン酸より、化合物 b のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 3

化合物 c

(3-1)

参考例 1 記載の (1-2) に準じて、サリチル酸メチル 1.00 g (6.57 mmol)、クロロメチルメチルエーテル 0.75 ml (9.86 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン 1.72 ml (9.86 mmol) より、2-メトキシメトキシ安息香酸メチルを 1.29 g (定量的) 得た。

(3-2)

THF 5 ml に溶解した水素化リチウムアルミニウム 337 mg (8.89 mmol) に、THF 12 ml に溶解した 2-メトキシメトキシ安息香酸メチル 792 mg (4.04 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、2-メトキシメトキシベンジルアルコールを 640 mg (収率 94 %) 得た。

(3-3)

実施例 55 記載の (55-3) に準じて、2-メトキシメトキシベンジルアルコール 454 mg (2.70 mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド 484 mg (2.97 mmol)、トリフェニルホスフィン 744 mg (2.84 mmol) 及び DEAD 0.446 ml (2.84 mmol) より、N-(2-メトキシメトキシベンジロキシ)フタルイミドを 486 mg (収率 57 %) 得た。

(3-4)

参考例 1 記載の (1-3) に準じて、N-(2-メトキシメトキシベンジロキシ)フタルイミド 427 mg (1.36 mmol) をヒドラジン・1 水和物 0.099 ml (2.04 mmol) 処理して得られた反応液をろ別後、減圧下溶媒を除去し、化合物 c を 244 mg (収率 98 %) 得た。

FAB-MS m/z : 184 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (1H, dd, 7.4, 1.8Hz), 7.27 (1H, ddd, 7.4, 7.3, 1.8Hz), 7.11 (1H, dd, 7.3, 1.3Hz), 7.02 (1H, ddd, 7.6, 7.6, 1.3Hz), 5.42 (2H, br s), 5.22 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.49 (3H, s).

参考例 4

化合物 d

実施例 5 記載の (55-1) に準じて、3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチルより、3,5-ジ-(tert-ブチルジメチルシロキシ)安息香酸メチルを得、次いで参考例 3 記載の (3-2) ~ (3-4) に準じて、3,5-ジ-(tert-ブチルジメチルシロキシ)安息香酸メチルより、化合物 d を得た。

FAB-MS m/z : 384 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.46 (2H, d, 2.3Hz), 6.28 (1H, t, 2.3Hz), 5.37 (2H, br), 4.57 (2H, s), 0.97 (18H, s), 0.19 (12H, s).

参考例 5

化合物 e

参考例 3 記載の (3-2) ~ (3-4) に準じて、3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルより、化合物 e を得た。

FAB-MS m/z : 214 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.60 (2H, s), 5.43 (2H, br), 4.64 (2H, s), 3.88 (6H, s), 3.85 (3H, s).

参考例 6

化合物 f

(6-1)

3,5-ジアミノ安息香酸 2.00 g (13.1 mmol) を THF 20 ml 及び水 20 ml の混合溶液に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート 6.88 g (31.5 mmol) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7~8 に調整後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 10 % クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、3,5-ジ-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸を 3.93 g (収率 85 %) 得た。

(6-2)

3,5-ジ-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸 2.00 g (5.68 mmol)を THF 15 ml に溶解し、THF 10 ml に溶解したボラン・メチルスルフィド錯体 3.77 ml (39.7 mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、1,3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシメチルベンゼンを1.08 g(収率56%)得た。

(6-3)

参考例3記載の(3-3)~(3-4)に準じて、1,3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシメチルベンゼンより、化合物fを得た。

FAB-MS m/z : 354 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.41 (1H, t, 1.7Hz), 7.07 (2H, d, 1.7Hz), 6.50 (2H, br s), 5.39 (2H, br), 4.62 (2H, s), 1.50 (18H, s).

参考例7

化合物g

参考例3記載の(3-3)~(3-4)に準じて、4-(ジメチルアミノ)フェネチルアルコールより、化合物gを得た。

FAB-MS m/z : 181 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (2H, d, 8.6Hz), 6.70 (2H, d, 8.6Hz), 5.38 (2H, br s), 3.84 (2H, t, 7.1Hz), 2.91 (6H, s), 2.81 (2H, t, 7.1Hz).

参考例8

化合物h

参考例6記載の(6-2)~(6-3)に準じて、4-(N-メチルピペラジノメチル)安息香酸より、化合物hを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.29 (2H, m), 7.15 (2H, m), 5.20 (2H, br), 4.56 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.44 - 3.41 (4H, br), 2.68 - 2.58 (4H, m), 2.55 (3H, s).

参考例 9

化合物 i

参考例 1 記載の (1-2) に準じて、2-(アミノスルホニル)安息香酸メチル、ヨウ化メチル及び炭酸カリウムより、2-(ジメチルアミノスルホニル)安息香酸メチルを得、次いで参考例 3 記載の (3-2) ~ (3-4) に準じて、化合物 i を得た。

FAB-MS m/z : 231 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 7.87 (1H, d, 7.9Hz), 7.71 (1H, d, 7.6Hz), 7.62 (1H, dd, 7.9, 7.3Hz), 7.46 (1H, dd, 7.6, 7.3Hz), 5.10 (2H, s), 2.81 (6H, s).

参考例 10

化合物 j

参考例 3 記載の (3-3) ~ (3-4) に準じて、2-ピリジルカルビノールより、化合物 j を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.21 - 7.30 (5H, m), 5.40 (2H, br), 3.90 (2H, t, 6.9Hz), 2.91 (2H, t, 6.9Hz).

参考例 11

化合物 k

参考例 3 記載の (3-3) ~ (3-4) に準じて、3-ピリジルカルビノールより、化合物 k を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.63 (1H, d, 2.0Hz), 8.57 (1H, dd, 5.0, 1.5Hz), 7.73 (1H, dt, 7.9, 2.0Hz), 7.33 (1H, dd, 7.9, 4.9Hz), 4.92 (2H, br), 4.71 (2H, s).

参考例 12

化合物 m

参考例 3 記載の (3-3) ~ (3-4) に準じて、4-ピリジルカルビノールより、化合物 m を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (2H, d, 5.9Hz), 7.26 (2H, d, 5.9Hz), 5.55

(2H, br), 4.71 (2H, s).

参考例 1 3

化合物 n

参考例 3 記載の (3-3) ~ (3-4) に準じて、3-ピリジンプロパノールより、化合物 n を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (1H, br s), 8.43 (1H, dd, 4.9, 1.3Hz), 7.50 (1H, ddd, 7.6, 1.6, 1.3Hz), 7.20 (1H, dd, 7.6, 4.9Hz), 5.36 (2H, br), 3.67 (2H, t, 6.3Hz), 2.67 (2H, t, 7.8Hz), 1.90 (2H, m).

参考例 1 4

化合物 o

参考例 3 記載の (3-1) ~ (3-4) に準じて、3-ヒドロキシピコリン酸より、化合物 o を得た。

FAB-MS m/z : 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.27 (1H, dd, 4.6, 1.3Hz), 7.42 (1H, dd, 8.3, 1.3Hz), 7.18 (1H, dd, 8.3, 4.6Hz), 5.75 (2H, br), 5.22 (2H, d, 0.7Hz), 4.92 (2H, s), 3.47 (3H, d, 1.0Hz).

参考例 1 5

化合物 p

参考例 3 記載の (3-1) ~ (3-4) に準じて、6-ヒドロキシニコチン酸より、化合物 p を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 7.98 (1H, d, 2.3Hz), 7.52 (1H, dd, 8.6, 2.3Hz), 6.68 (1H, d, 8.2Hz), 5.32 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.35 (3H, s).

参考例 1 6

化合物 q

(16-1)

参考例 1 記載の (1-2) に準じて、N-ヒドロキシカルバミン酸 tert-ブチル、水素化ナトリウム及び 6-(クロロメチル)ウラシルより、N-(6-ウラシルメトキシ)カルバミン酸 tert-ブチルを得た。

FAB-MS m/z : 258 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.34 (1H, br), 8.02 (1H, br), 5.54 (1H, s), 4.67 (2H, s), 1.48 (9H, s).

(16-2)

N-(6-ウラシルメトキシ)カルバミン酸 tert-ブチル 385 mg (1.50 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、化合物qのトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 17

化合物 r

参考例3記載の(3-3)～(3-4)に準じて、1-メチル-3-ピペリジンメタノールより、化合物rを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.47 (2H, br), 3.55 (1H, dd, 9.9, 5.6Hz), 3.48 (1H, dd, 9.9, 7.6Hz), 2.92 (1H, br d, 10.9Hz), 2.81 (1H, br d, 11.2Hz), 2.28 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 - 1.97 (2H, m), 1.59 - 1.71 (4H, m).

参考例 18

化合物 s

参考例3記載の(3-3)に準じて、ピロリジンエタノールより、1-(2-フタリイミドキシエチル)ピロリジンを得、次いで4規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し塩酸塩とし、次いで参考例3記載の(3-4)に準じて、該塩酸塩より化合物sを得た。化合物sを4規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、化合物sの塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 145 $[M+H]^+$

参考例 19

化合物 t

(19-1)

参考例1記載の(1-2)に準じて、アセトヒドロキサム酸エチル 5.00 g (48.5 mmol)、水素化ナトリウム 1.90 g (48.5 mmol) 及び1,3-ジブロモプロパン 7.4 ml (72.7 mmol) より、エチル N-(3-ブロモプロポキシ)アセトイミデー

トを 4.20 g (収率 39 %) 得た。

(19-2)

エチル N-(3-ブロモプロポキシ)アセトイミデート 500 mg (2.23 mmol) をジクロロメタン 6 ml に溶解し、ピペリジン 0.22 ml (2.23 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン 0.33 ml (2.23 mmol) を加え、室温で 36 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、エチル N-(3-ピペリジノプロポキシ)アセトイミデートを 166 mg (収率 32 %) 得た。

FAB-MS m/z : 229 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.00 (2H, q, 6.9Hz), 3.93 (2H, t, 6.3Hz), 2.53 (6H, m), 1.93 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.70 (4H, m), 1.49 (2H, m), 1.27 (3H, t, 6.9Hz).

(19-3)

エチル N-(3-ピペリジノプロポキシ)アセトイミデート 166 mg (0.71 mmol) を THF 0.5 ml に溶解し、濃塩酸 0.1 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、化合物 t の塩酸塩を得た。

参考例 20

化合物 u

参考例 19 記載の (19-2) ~ (19-3) に準じて、エチル N-(3-ブロモプロポキシ)アセトイミデートより、化合物 u の塩酸塩を得た。

参考例 21

化合物 v

参考例 19 記載の (19-1) に準じて、アセトヒドロキサム酸エチル、水素化ナトリウム及び 1,4-ジブロモブタンより、エチル N-(4-ブロモブトキシ)アセトイミデートを得、次いで参考例 19 記載の (19-2) ~ (19-3) に準じて、化合物 v の塩酸塩を得た。

参考例 2 2

化合物 w

参考例 1 9 記載の (1 9 - 2) ~ (1 9 - 3) に準じて、エチル N-(3-ブロモプロポキシ)アセトイミデートより、化合物 w の塩酸塩を得た。

参考例 2 3

化合物 x

参考例 1 9 記載の (1 9 - 2) ~ (1 9 - 3) に準じて、エチル N-(4-ブロモブトキシ)アセトイミデートより、化合物 x の塩酸塩を得た。

参考例 2 4

化合物 y

参考例 1 9 記載の (1 9 - 2) ~ (1 9 - 3) に準じて、エチル N-(4-ブロモブトキシ)アセトイミデートより、化合物 y の塩酸塩を得た。

参考例 2 5

化合物 z

参考例 3 記載の (3 - 3) ~ (3 - 4) に準じて、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノンより、化合物 z を得た。次いで化合物 z を 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、化合物 z の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z: 145 [M+H]⁺

参考例 2 6

化合物 a a

参考例 3 記載の (3 - 3) ~ (3 - 4) に準じて、1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ピロリジノンより、化合物 a a を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.40 (2H, br), 3.68 (2H, t, 6.3Hz), 3.39 (2H, dd, 11.5, 6.9Hz), 3.37 (2H, m), 2.39 (2H, dd, 8.6, 7.6Hz), 2.02 (2H, ddd, 6.9, 6.3, 1.0Hz), 1.81 (2H, ddd, 11.5, 6.3, 1.0Hz), 1.81 (2H, m).

参考例 2 7

化合物 b b

(2 7 - 1)

参考例 16 記載の (16-1) に準じて、N-ヒドロキシカルバミン酸 tert-ブチル、水素化ナトリウム及び臭化アリルより得られる N-(アリロキシ)カルバミン酸 tert-ブチル 659 mg (3.80 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、m-クロロ過安息香酸 886 mg (4.67 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液をろ過後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、N-(2,3-エポキシプロポキシ)カルバミン酸 tert-ブチルを 447 mg (収率 62 %) 得た。

(27-2)

N-(2,3-エポキシプロポキシ)カルバミン酸 tert-ブチル 150 mg (0.79 mmol) をメタノール 1 ml に溶解し、ピロリジン 0.08 ml (0.95 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去し、N-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジニルプロポキシ)カルバミン酸 tert-ブチルを 181 mg (収率 88 %) 得た。

FAB-MS m/z : 261 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.02 (1H, m), 3.92 (1H, dd, 11.2, 3.3Hz), 3.77 (1H, dd, 11.2, 7.3Hz), 2.68 (4H, m), 2.65 (1H, m), 2.50 (1H, m), 1.89 (9H, s), 1.80 (4H, m).

(27-3)

参考例 16 記載の (16-2) に準じて、N-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジニルプロポキシ)カルバミン酸 tert-ブチルより、化合物 b b のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 28

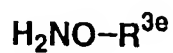
化合物 c c

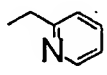
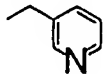
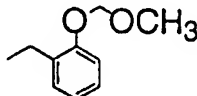
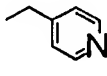
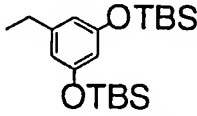
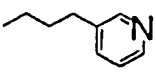
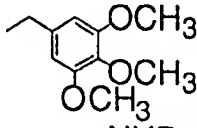
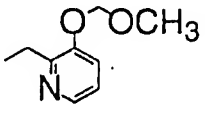
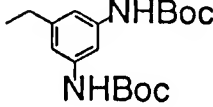
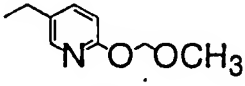
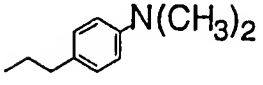
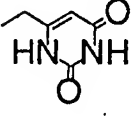
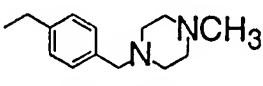
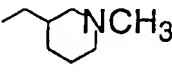
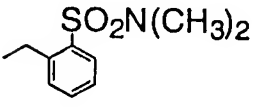
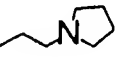
参考例 1 記載の (1-2) に準じて、2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサラン、N-ヒドロキシフタルイミド及び炭酸カリウムより、2-(2-フタルイミドキシエチ

ル)-1,3-ジオキサランを得、次いで参考例3記載の(3-4)に準じて、2-(2-フタルイミドキシエチル)-1,3-ジオキサランより、化合物ccを得た。

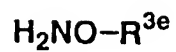
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.40 (2H, br), 4.97 (1H, t, 5.0Hz), 3.80 - 4.00 (6H, m), 1.98 (2H, dt, 6.3, 5.0Hz).

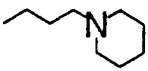
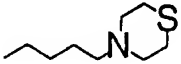
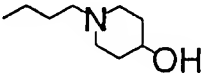
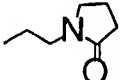
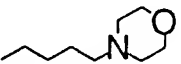
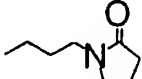
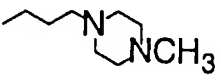
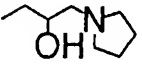
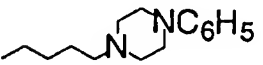
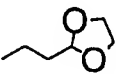
第6表(1) 参考例



化合物 R^{3e}	化合物 R^{3e}
a $(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	j 
b $(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	k 
c 	m 
d 	n 
e 	o 
f 	p 
g 	q 
h 	r 
i 	s 

第6表(2) 参考例



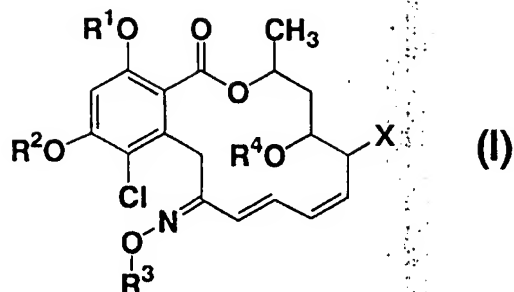
化合物 R ^{3e}	化合物 R ^{3e}
t 	y 
u 	z 
v 	aa 
w 	bb 
x 	cc 

産業上の利用可能性

本発明により、チロシンキナーゼ阻害活性を示し、抗腫瘍または免疫抑制作用を有する新規なラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

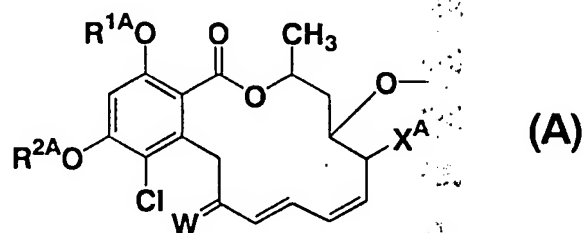
請 求 の 範 囲

(1) 一般式 (I)



[式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素、アルカノイル、アルケノイル、tert-ブチルジフェニルシリル、または tert-ブチルジメチルシリルを表し、 R^3 は $Y-R^5$ (式中、 Y は置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R^5 は $CONR^6R^7$ (式中、 R^6 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または NR^8R^9 (式中、 R^8 及び R^9 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環と結合したカルボニル、または置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す。))を表すか、 R^7 と一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^7 は R^6 と一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表すか、ヒドロキシ、置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、または $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ前記の R^8 及び R^9 と同義である。))を表す。)、 CO_2R^{12} (式中、 R^{12} は置換の低級アルキル、置換もしくは非置

換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す。) 、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキサニルを表す。}、 COR^{13} 〔式中、 R^{13} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルキコキシ、または $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (式中、 R^{14} 及び R^{15} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のピリジルを表すか、 R^{14} 及び R^{15} が一体となってNをはさんで形成する置換もしくは非置換の複素環基を表す。)を表す。〕、または置換もしくは非置換のアリールを表し、Xはハロゲンまたは R^4 と一体となって単結合を表し、 R^4 はXと一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイル、アルケノイル、または $-\text{SO}-\text{Z}$ (式中、Zは式(A))



〔式中、 R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ前記の R^1 及び R^2 と同義であり、 X^A はハロゲンを表し、WはOまたは $\text{N}-\text{O}-\text{R}^{3A}$ (式中、 R^{3A} は前記の R^3 と同義である。)を表す。〕を表す。〕で表されるラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(2) Xがハロゲンである請求の範囲(1)記載の化合物またはまたはその薬理

的に許容される塩。

(3) Xが R^4 と一体となって単結合である請求の範囲(1)記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(4) R^1 および R^2 が水素である請求の範囲(3)記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(5) R^3 が $Y-R^5$ である請求の範囲(4)記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(6) R^5 が、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシリル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、または置換もしくは非置換のジオキサニルである請求の範囲(5)記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(7) R^5 がピロリドニル基である請求の範囲(5)記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

(8) チロシンキナーゼが関与する疾患に対する、請求の範囲(1)～(6)のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1 ⁶ C07D313/00, C07D493/04, C07F7/10, A61K31/365, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55, A61K31/695 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C1 ⁶ C07D313/00, C07D493/04, C07F7/10, A61K31 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO, 96/33989, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), October 31, 1996 (31. 10. 96), Claims; pages 10 to 12 & AU, 9662927; A	1-5, 8
A	JP, 6-279279, A (Tsumura & Co.), October 4, 1994 (04. 10. 94) (Family: none)	1 - 8
A	JP, 8-40893, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), February 13, 1996 (13. 02. 96) (Family: none)	1 - 8
P,A	JP, 9-202781, A (Sankyo Co., Ltd.), August 5, 1997 (05. 08. 97) (Family: none)	1 - 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search January 19, 1998 (19. 01. 98)		Date of mailing of the international search report February 3, 1998 (03. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/03874

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D313/00, C07D493/04, C07F7/10, A61K31/365, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55, A61K31/695

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D313/00, C07D493/04, C07F7/10, A61K31

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 96/33989, A (協和醗酵工業株式会社), 31. 10月. 1996 (31. 10. 96), クレーム, 第10-12頁, & AU, 9662927, A	1-5, 8
A	JP, 6-279279, A (株式会社ツムラ), 4. 10月. 1994 (04. 10. 94), ファミリーなし	1-8
A	JP, 8-40893, A (武田薬品工業株式会社), 13. 2月. 1996 (13. 02. 96), ファミリーなし	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 01. 98

国際調査報告の発送日

03.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之

電話番号 03-3581-1101 内線 6851

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	J P, 9-202781, A (三共株式会社), 5. 8月. 1997 (05. 08. 97), ファミリーなし	1-8